ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LIVTENCITY 200 mg pilloli miksija b'rita.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg maribavir.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola blu, konvessa ta' għamla ovali ta' 15.5 mm, imnaqqxa b'"SHP" fuq naħa waħda u "620" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

LIVTENCITY huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni u/jew mard ikkawżat mis-cytomegalovirus (CMV) li huma refrattarji (bir-reżistenza jew mingħajrha) għal terapija preċedenti waħda jew aktar, inklużi ganciclovir, valganciclovir, cidofovir jew foscarnet f'pazjenti adulti li jkunu għaddew minn trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiċi (HSCT, haematopoietic stem cell transplant) jew trapjant ta' organu solidu (SOT, solid organ transplant).

Għandha tingħata konsiderazzjoni lill-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antivirali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

LIVTENCITY għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti li jkunu għaddew minn trapjant ta' organu solidu jew trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiċi.

<u>Pożoloġija</u>

Id-doża rakkomandata ta' LIVTENCITY hija 400 mg (żewġ pilloli ta' 200 mg) darbtejn kuljum li tirriżulta f'doża ta' kuljum ta' 800 mg għal 8 ġimgħat. Jista' jkun meħtieġ li t-tul tat-trattament jiġi ppersonalizzat abbażi tal-karatteristiċi kliniċi ta' kull pazjent.

<u>L-għoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A</u>

L-għoti flimkien ta' LIVTENCITY mal-indutturi qawwija taċ-ċitokromu P450 3A (CYP3A) rifampicin, rifabutin jew St. John's wort mhuwiex rakkomandat minħabba l-potenzjal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' maribavir.

Jekk l-għoti ta' LIVTENCITY flimkien ma' indutturi oħra qawwija jew moderati ta' CYP3A (eż., carbamazepine, efavirenz, phenobarbital u phenytoin) ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' LIVTENCITY għandha tiżdied għal 1 200 mg darbtejn kuljum (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Doża maqbuża

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jekk jaqbżu doża ta' LIVTENCITY, u d-doża li jmiss tkun skedata fi żmien it-3 sigħat li ġejjin, għandhom jaqbżu d-doża minsija u jkomplu bl-iskeda regolari. Il-pazjenti m'għandhomx jirduppjaw id-doża li jmisshom jew jieħdu aktar mid-doża preskritta.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment renali

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' LIVTENCITY għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever. L-għoti ta' LIVTENCITY f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, end-stage renal disease), inklużi pazjenti fuq dijaliżi, ma ġiex studjat. Mhumiex mistennija xi aġġustamenti fid-doża għal pazjenti fuq dijaliżi minħabba r-rabta għolja ta' maribavir mal-proteini fil-plażma (ara sezzjon 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' LIVTENCITY għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). L-għoti ta' LIVTENCITY f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi Ċ) ma ġiex studjat. Mhux magħruf jekk ikunx hemm żieda sinifikanti fl-esponiment għal maribavir f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Għaldaqstant, hija rakkomandata l-kawtela meta LIVTENCITY jingħata lil pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' LIVTENCITY f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

LIVTENCITY huwa maħsub għal użu orali biss u jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt. Il-pillola miksija b'rita tista' tittieħed bħala pillola sħiħa, pillola mfarrka, jew pillola mfarrka minn tubu nażogastriku jew orogastriku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti flimkien ma' ganciclovir jew valganciclovir (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Falliment viroloġiku waqt it-trattament u rikaduta wara t-trattament

Jista' jseħħ falliment viroloġiku waqt u wara t-trattament b'LIVTENCITY. Ir-rikaduta viroloġika matul il-perjodu ta' wara t-trattament ġeneralment seħħet fi żmien 4-8 ġimgħat wara t-twaqqif tat-trattament. Xi sostituzzjonijiet għal maribavir assoċjati mar-reżistenza għal pUL97 joffru reżistenza inkroċjata għal ganciclovir u valganciclovir. Il-livelli tad-DNA tas-CMV għandhom jiġu mmonitorjati u mutazzjonijiet ta' reżistenza għandhom jiġu investigati f'pazjenti li ma jirrispondux għat-trattament. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk jiġu identifikati mutazzjonijiet ta' reżistenza għal maribavir.

Mard ikkawżat minn CMV bl-involviment tas-CNS

LIVTENCITY ma kienx studjat f'pazjenti b'infezzjoni tas-CNS ikkawżata minn CMV. Abbażi ta' *data* mhux klinika, il-penetrazzjoni ta' maribavir fis-CNS hija mistennija li tkun baxxa meta mqabbla mal-livelli fil-plażma (sezzjoni 5.2 u 5.3). Għaldaqstant, LIVTENCITY mhux mistenni li jkun effettiv fit-trattament ta' infezzjonijiet tas-CNS ikkawżati minn CMV (eż. meningo-enċefalite).

Użu ma' immunosoppressivi

LIVTENCITY għandu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' immunosoppressivi li huma substrati taċ-ċitokromu P450 (CYP)3A/P-gp b'marġini terapewtiċi dojoq (inklużi tacrolimus, cyclosporine, sirolimus u everolimus). Il-livelli fil-plażma ta' dawn l-immunosoppressivi jridu jiġu mmonitorjati spiss matul it-trattament b'LIVTENCITY, speċjalment wara l-bidu u wara t-twaqqif ta' LIVTENCITY, u d-dożi għandhom jiġu aġġustati, kif meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.5, 4.8 u 5.2).

Riskju ta' reazzjonijiet avversi jew tnaqqis fl-effett terapewtiku minħabba interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali

L-użu konkomitanti ta' LIVTENCITY u ċerti prodotti mediċinali jista' jirriżulta f'interazzjonijiet ta' prodotti mediċinali li huma magħrufa jew potenzjalment sinifikanti, li wħud minnhom jistgħu jwasslu għal:

- reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti possibbli minn esponiment akbar ta' prodotti mediċinali konkomitanti.
- tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' LIVTENCITY.

Ara Tabella 1 għal passi biex dawn l-interazzjonijiet ta' prodotti mediċinali magħrufa jew potenzjalment sinifikanti jiġu evitati jew immaniġġjati, inklużi rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium"

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq maribavir

Maribavir huwa primarjament metabolizzat minn CYP3A, u prodotti mediċinali li jinduċu jew jinibixxu lil CYP3A huma mistennija li jaffettwaw it-tneħħija ta' maribavir (ara sezzjoni 5.2).

L-għoti flimkien ta' maribavir u prodotti mediċinali li huma inibituri ta' CYP3A jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' maribavir fil-plażma (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, mhux meħtieġ xi aġġustament fid-doża meta maribavir jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A.

L-għoti konkomitanti ta' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A, (bħal rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, efavirenz u St John's wort), hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' maribavir fil-plażma b'mod sinifikanti, li jista' jirriżulta fi tnaqqis fl-effikaċja. Għaldaqstant, għandhom jiġu kkunsidrati prodotti mediċinali alternattivi li m'għandhomx potenzjal ta' induzzjoni ta' CYP3A. L-għoti flimkien ta' maribavir ma' indutturi qawwija taċ-ċitokromu P450 3A (CYP3A) rifampicin, rifabutin jew St. John's wort mhux rakkomandat.

Jekk l-għoti ta' maribavir flimkien ma' indutturi oħra qawwija jew moderati ta' CYP3A (eż., carbamazepine, efavirenz, phenobarbital u phenytoin) ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' maribavir għandha tiżdied għal 1 200 mg darbtejn kuljum (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Effett ta' maribavir fuq prodotti mediċinali oħra

L-għoti flimkien ta' maribavir ma' valganciclovir u ganciclovir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Maribavir jista' jantagonizza l-effett antivirali ta' ganciclovir u valganciclovir billi jinibixxi lil CMV UL97 serine/threonine kinase tal-bniedem, li huwa meħtieġ għall-attivazzjoni/fosforilazzjoni ta' ganciclovir u valganciclovir (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.1).

F'konċentrazzjonijiet terapewtiċi, mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament rilevanti meta maribavir jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6, u 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; pompa li tesporta l-imluħa tal-bili (BSEP, *bile salt export pump*); proteina għall-estrużjoni ta' bosta prodotti mediċinali u tossini (MATE, *multidrug and toxin extrusion*)/2K; trasportaturi ta' anjoni organiċi (OAT, *organic anion transporters*)1; trasportaturi ta' katjoni organiċi (OCT, *organic cation transporters*)1 u OCT2; polipeptida għat-trasport ta' anjoni organiċi (OATP)1B1 u OATP1B3 abbażi ta' riżultati ta' interazzjonijiet *in vitro* u kliniċi (Tabella 1 u sezzjoni 5.2).

Maribavir aġixxa bħala induttur tal-enzima CYP1A2 *in vitro*. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli biex teskludi riskju ta' interazzjoni permezz ta' induzzjoni ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, l-għoti fl-istess ħin ta' maribavir u prodotti mediċinali li huma substrati sensittivi ta' CYP1A2 b'tieqa terapewtika dejqa (eż., tizanidine u theophylline) għandu jiġi evitat minħabba r-riskju ta' nuqqas ta' effikaċja tas-substrati ta' CYP1A2.

L-għoti flimkien ma' maribavir żied il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fil-plażma (ara Tabella 1). Meta l-immunosoppressivi tacrolimus, cyclosporine, everolimus jew sirolimus jingħataw flimkien ma' maribavir, il-livelli tal-immunosoppressivi għandhom ikunu mmonitorjati ta' spiss matul it-trattament b'maribavir, speċjalment wara l-bidu u wara t-twaqqif ta' maribavir u d-doża aġġustata, kif meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.4 u Tabella 1).

Maribavir inibixxa t-trasportatur ta' P-gp *in vitro* f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Fi studju kliniku, l-għoti flimkien ma' maribavir żied il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma (ara Tabella 1). Għalhekk, l-għoti ta' maribavir flimkien ma' substrati tal-P-gp sensittivi (eż., digoxin, dabigatran) għandu jsir b'kawtela. Il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati, u d-doża ta' digoxin jista' jkun li jkollha titnaqqas, kif meħtieġ (ara Tabella 1).

Maribavir inibixxa t-trasportatur ta' BCRP *in vitro* f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Għaldaqstant, l-għoti flimkien ta' maribavir ma' substrati sensittivi ta' BCRP bħal rosuvastatin, huwa mistenni li jżid l-esponiment tagħhom u jwassal għal effetti mhux mixtieqa.

In vitro, maribavir jinibixxi lil OAT3, għalhekk, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali ttrasportati minn OAT3 jistgħu jiżdiedu (eż.: ciprofloxacin, imipenem, u cilastatin).

In vitro, maribavir jinibixxi lil MATE1. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar jekk l-għoti ta' maribavir flimkien ma' substrati sensittivi ta' MATE1 (eż., metformin) jistax potenzjalment iwassal għal interazzjonijiet klinikament rilevanti.

Tagħrif ġenerali

Jekk isiru aġġustamenti fid-doża ta' prodotti mediċinali konkomitanti minħabba t-trattament b'maribavir, id-doži għandhom jiġu aġġustati mill-ġdid wara li jitlesta t-trattament b'maribavir. Tabella 1 tipprovdi lista ta' interazzjonijiet stabbiliti jew potenzjalment klinikament sinifikanti bejn prodotti mediċinali. L-interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji li saru b'maribavir jew huma interazzjonijiet mbassra bejn prodotti mediċinali li jistgħu jseħħu b'maribavir (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 1: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali oħra.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	**Effett fuq il-proporzjon medju ġeometriku (CI ta' 90%) (mekkaniżmu ta' azzjoni probabbli)**	**Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' maribavir**
Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu		
antaċidu (sospensjoni orali ta' idrossidu tal-aluminju u tal-manjeżju) (doża waħda ta' 20 mL, doża waħda ta' maribavir 100 mg)	↔ maribavir AUC 0.89 (0.83, 0.96) C_{max} 0.84 (0.75, 0.94)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
famotidine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↔ maribavir	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
pantoprazole	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↔ maribavir	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
omeprazole	↔ maribavir ↑ proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' omeprazole/ 5-hydroxyomeprazole fil-plażma 1.71 (1.51, 1.92) sagħtejn wara d-doża (inibizzjoni ta' CYP2C19)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Anti-arritimiċi		
digoxin (doża waħda ta' 0.5 mg, 400 mg maribavir darbtejn kuljum)	↔ digoxin AUC 1.21 (1.10, 1.32) C_{max} 1.25 (1.13, 1.38) (inibizzjoni ta' P-gp)	Għandha tintuża kawtela meta maribavir u digoxin jingħataw flimkien. Immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum. Id-doża ta' substrati tal-P-gp sensittivi bħal digoxin jista' jkollha bżonn titnaqqas meta tingħata flimkien ma' maribavir.
Antibijotiċi		
clarithromycin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↑ maribavir (inibizzjoni ta' CYP3A)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antikonvulżanti		
carbamazepine phenobarbital phenytoin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ maribavir (induzzjoni ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat aġġustament fid-doża ta' maribavir għal 1 200 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-antikonvulżanti.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effett fuq il-proporzjon medju ġeometriku (CI ta' 90%) (mekkaniżmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' maribavir
Antifungali		
ketoconazole (doża waħda ta' 400 mg, doża waħda ta' maribavir 400 mg)	↑ maribavir AUC 1.53 (1.44, 1.63) C_{max} 1.10 (1.01, 1.19) (inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
voriconazole (200 mg darbtejn kuljum, maribavir 400 mg darbtejn kuljum)	Mistennija: ↑ maribavir (inibizzjoni ta' CYP3A) ↔ voriconazole AUC 0.93 (0.83, 1.05) C_{max} 1.00 (0.87, 1.15) (inibizzjoni ta' CYP2C19)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Mediċini kontra l-pressjoni għolja		
diltiazem	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↑ maribavir (inibizzjoni ta' CYP3A)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antimikobatterjali		
rifabutin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ maribavir (induzzjoni ta' CYP3A)	L-għoti flimkien ta' maribavir u rifabutin mhuwiex rakkomandat minħabba l-potenzjal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' maribavir.
rifampicin (600 mg darba kuljum, maribavir 400 mg darbtejn kuljum)	↓ maribavir AUC 0.40 (0.36, 0.44) C_{max} 0.61 (0.52, 0.72) C_{trough} 0.18 (0.14, 0.25) (induzzjoni ta' CYP3A u CYP1A2)	L-għoti flimkien ta' maribavir u rifampicin mhuwiex rakkomandat minħabba l-potenzjal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' maribavir.
Antitussivi		
dextromethorphan (doża waħda ta' 30 mg, maribavir 400 mg darbtejn kuljum)	↔ dextrorphan AUC 0.97 (0.94, 1.00) C_{max} 0.94 (0.88, 1.01) (inibizzjoni ta' CYP2D6)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Stimulanti tas-CNS		
Prodotti erbali		
St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ maribavir (induzzjoni ta' CYP3A)	L-għoti flimkien ta' maribavir u St. John's wort mhuwiex rakkomandat minħabba l-potenzjal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' maribavir.
Aġenti antivirali kontra l-HIV		
Inibituri ta' non-nucleoside reverse transcriptase		
Efavirenz Etravirine Nevirapine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ maribavir (induzzjoni ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat aġġustament fid-doża ta' maribavir għal 1 200 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-inibituri ta' non-nucleoside reverse transcriptase.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effett fuq il-proporzjon medju ġeometriku (CI ta' 90%) (mekkaniżmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' maribavir
Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase		
Tenofovir disoproxil Tenofovir alafenamide Abacavir Lamivudine Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↔ maribavir ↔ inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri tal-protease		
inibituri tal-protease msaħħa b'ritonavir (atazanavir, darunavir, lopinavir)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↑ maribavir (inibizzjoni ta' CYP3A)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri ta' integrase strand transfer		
dolutegravir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Inibituri ta' HMG-CoA reductase		
atorvastatin fluvastatin simvastatin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↑ L-inibituri ta' HMG-CoA reductase (Inibizzjoni ta' BCRP)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
rosuvastatin[a]	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↑ rosuvastatin (Inibizzjoni ta' BCRP)	Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għal avvenimenti relatati ma' rosuvastatin, speċjalment l-okkorrenza ta' mijopatija u rabdomijoliżi.
Immunosoppressivi		
cyclosporine[a] everolimus[a] sirolimus[a]	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↑ cyclosporine, everolimus, sirolimus (inibizzjoni ta' CYP3A/P-gp)	Immonitorja ta' spiss il-livelli ta' cyclosporine, everolimus u sirolimus, speċjalment wara l-bidu u wara t-twaqqif ta' maribavir u aġġusta d-doża, kif meħtieġ.
tacrolimus[a]	↑ tacrolimus AUC 1.51 (1.39, 1.65) C_{max} 1.38 (1.20, 1.57) C_{trough} 1.57 (1.41, 1.74) (inibizzjoni ta' CYP3A/P-gp)	Immonitorja ta' spiss il-livelli ta' tacrolimus, speċjalment wara l-bidu u wara t-twaqqif ta' maribavir u aġġusta d-doża, kif meħtieġ.
Mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm		
warfarin (doża waħda ta' 10 mg, maribavir 400 mg darbtejn kuljum)	↔ S-warfarin AUC 1.01 (0.95, 1.07) (inibizzjoni ta' CYP2C9)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Kontraċettivi orali		
sterojdi kontraċettivi orali li jaġixxu sistemikament	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↔ sterojdi kontraċettivi orali (inibizzjoni ta' CYP3A)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effett fuq il-proporzjon medju ġeometriku (CI ta' 90%) (mekkaniżmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' maribavir
Sedattivi		
midazolam (doża waħda ta' 0.075 mg/kg, maribavir 400 mg darbtejn kuljum ghal 7 ijiem)	↔ midazolam AUC 0.89 (0.79, 1.00) C_{max} 0.82 (0.70, 0.96)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

↑ = żieda, ↓ = tnaqqis, ↔ = l-ebda bidla
CI = Intervall ta' Kunfidenza
*$AUC_{0-\infty}$ ghal doża waħda, AUC_{0-12} ghal doża ta' darbtejn kuljum.
Nota: it-tabella mhix estensiva iżda tipprovdi eżempji ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti.
[a] Irreferi ghall-informazzjoni rispettiva ta' kif ghandu jingħata.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' maribavir f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' LIVTENCITY mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Maribavir mhux mistenni li jaffettwa l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sterojdi kontraċettivi orali li jaġixxu b'mod sistemiku (ara Sezzjoni 4.5).

Treddigħ

Mhux magħruf jekk maribavir jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju ghat-tarbija li qed tredda' ma jistax jiġi eskluż. It-treddigħ ghandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'LIVTENCITY.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità fil-bniedem b'LIVTENCITY. Ma kien innutat l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-prestazzjoni riproduttiva fil-firien fi studju kkombinat dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijofetali, madankollu, kien osservat tnaqqis fil-veloċità tal-isperma fl-linja dritta f'dożi ta' ≥ 100 mg/kg/jum (li hija stmata li hija < darba 1 tal-esponiment uman bid-doża rakkomandata fil-bniedem [RHD, recommended human dose]). Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi la fl-irġiel u lanqas fin-nisa fi studji mhux kliniċi mwettqa f'firien u xadini (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

LIVTENCITY m'ghandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-avvenimenti avversi nġabru matul il-fażi tat-trattament u l-fażi ta' segwitu sa Ġimgħa 20 tal-Istudju fl-istudju ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1). L-esponiment medju (SD) ghal LIVTENCITY kien 48.6 (13.82) jum b'massimu ta' 60 jum. Is-sigurtà ta' LIVTENCITY ġiet evalwata fl-Istudju 303. L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni li seħħew f'mill-inqas 10% tal-individwi fil-grupp ta' LIVTENCITY kienu: disturb fit-togħma (46%), dardir (21%), dijarea (19%), rimettar (14%) u ghja

(12%). L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrappurtati b'mod komuni kienu dijarea (2%) u dardir, tnaqqis fil-piż, għeja, żieda fil-livell tal-prodotti mediċinali immunosoppressivi, u rimettar (li seħħew kollha f'< 1%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000) jew rari ħafna (< 1/10 000).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi identifikati b'LIVTENCITY

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Disturb fit-togħma*
	Komuni	Uġigħ ta' ras
Disturbi gastro-intestinali	Komuni Ħafna	Dijarrea, Dardir, Rimettar
	Komuni	Uġigħ fin-naħa ta' fuq tal-addome
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja
	Komuni	Tnaqqis fl-aptit
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fil-livell ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi*, Tnaqqis fil-piż

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*

Disturb fit-togħma

Disturb fit-togħma (magħmul mit-termini preferuti rapportati aġewżja, disġewżja, ipoġewżja u disturb tat-togħma) seħħ f'46% tal-pazjenti ttrattati b'LIVTENCITY. Dawn l-avvenimenti rari wasslu għat-twaqqif ta' LIVTENCITY (0.9%) u, għal ħafna mill-pazjenti, għaddew waqt li l-pazjenti baqgħu fuq it-terapija (37%) jew fi żmien medjan ta' 7 ijiem (stima Kaplan-Meier, CI ta' 95%: 4-8 ijiem) wara t-twaqqif tat-trattament.

Żidiet fil-livelli ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi fil-plażma

Żieda fil-livell ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi (magħmula mit-termini preferuti żieda fil-livell ta' prodott mediċinali immunosoppressiv u żieda fil-livell tal-prodott mediċinali) seħħet f'9% tal-pazjenti ttrattati b'LIVTENCITY. LIVTENCITY għandu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' immunosoppressivi li huma substrati ta' CYP3A u/jew P-gp b'meded terapewtiċi dojoq (inkluži tacrolimus, cyclosporine, sirolimus u everolimus). (Ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Fl-Istudju 303, seħħet doża eċċessiva aċċidentali ta' doża waħda żejda f'individwu wieħed ittrattat b'LIVTENCITY f'Jum 13 (doża totali ta' 1 200 mg kuljum). Ma ġew irrappurtati l-ebda reazzjonijiet avversi.

Fl-Istudju 202, 40 individwu ġew esposti għal dożi ta' 800 mg darbtejn kuljum u 40 individwu ġew esposti għal doża ta' 1 200 mg darbtejn kuljum għal medja ta' madwar 90 jum. Fl-Istudju 203, 40 individwu ġew esposti għal dożi ta' 800 mg darbtejn kuljum u 39 individwu ġew esposti għal doża

ta' 1 200 mg darbtejn kuljum għal mhux iktar minn 177 jum. Ma kien hemm l-ebda differenza sostanzjali fil-profil tas-sigurtà fi kwalunkwe wieħed miż-żewġ studji meta mqabbel mal-grupp tad-doża ta' 400 mg darbtejn kuljum fl-Istudju 303 fejn l-individwi rċevew maribavir għal mhux aktar minn 60 jum.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal maribavir. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet avversi u li jinbeda trattament sintomatiku xieraq. Minħabba r-rabta għolja ta' maribavir mal-proteini fil-plażma, id-dijaliżi x'aktarx li ma tnaqqasx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' maribavir fil-plażma.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali b'azzjoni diretta, kodiċi ATC: J05AX10.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Maribavir huwa inibitur kompetittiv ta' kinase tal-proteina UL97. L-inibizzjoni ta' UL97 isseħħ fil-fażi ta' replikazzjoni tad-DNA virali, bl-inibizzjoni ta' UL97 serine/threonine kinase bl-inibizzjoni b'mod kompetittiv tal-irbit tal-ATP mas-sit tal-irbit tal-ATP fuq il-kinase, mingħajr effett fuq il-proċess ta' maturazzjoni tal-concatemer, bl-abolizzjoni tar-replikazzjoni u l-maturazzjoni tas-CMV DNA li jinibixxi lil phosphotransferase, l-enkapsidazzjoni tas-CMV DNA u l-ħruġ tas-CMV DNA min-nukleus.

Attività antivirali

Maribavir inibixxa r-replikazzjoni ta' CMV uman fl-assaġġi tat-tnaqqis fir-rendiment tal-virus, tal-ibridizzazzjoni tad-DNA, u tat-tnaqqis tal-plakka ta' ċelloli mil-linja ta' ċelloli fibroblast tal-pulmun tal-bniedem (MRC-5), minn kliewi embrijoniċi tal-bniedem (HEK), u minn ċelloli fibroblast mill-prepuzju tal-bniedem (MRHF). Il-valuri EC_{50} varjaw minn 0.03 sa 2.2 µM skont il-linja taċ-ċelloli u l-punt ta' tmiem tal-assaġġ. L-attività antivirali ta' maribavir fil-kolturi taċ-ċelloli ġiet evalwata wkoll kontra iżolati kliniċi ta' CMV. Il-valuri medjani tal-EC_{50} kienu 0.1 µM (n=10, medda ta' 0.03-0.13 µM) u 0.28 µM (n=10, medda ta' 0.12-0.56 µM) bl-użu ta' assaġġi tal-ibridizzazzjoni tad-DNA u tat-tnaqqis tal-plakka, rispettivament. Ma dehret l-ebda differenza sinifikanti fil-valuri tal-EC_{50} fl-erba' ġenotipi tal-glikoproteina B ta' CMV tal-bniedem (N = 2, 1, 4, u 1 għal gB1, gB2, gB3, u gB4, rispettivament).

Attività antivirali f'kombinazzjoni

Meta maribavir ġie ttestjat f'kombinazzjoni *in vitro* ma' komposti antivirali oħra, ġie osservat antagoniżmu qawwi ma' ganciclovir.

Ma ġie osservat l-ebda antagoniżmu f'kombinazzjoni ma' cidofovir, foscarnet u letermovir.

Reżistenza virali

F'koltura taċ-ċelloli

Maribavir ma jaffettwax il-UL54 encoded DNA polymerase li, meta tippreżenta ċerti mutazzjonijiet, toffri reżistenza għal ganciclovir/valganciclovir, foscarnet u/jew cidofovir. Mutazzjonijiet li joffru reżistenza għal maribavir ġew identifikati fuq il-ġene UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L, u Y617del. Dawn il-mutazzjonijiet joffru reżistenza li tvarja bejn 3.5 darbiet u > 200 darba ta' żieda fil-valuri tal-EC_{50}. Il-varjanti tal-ġene UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC,

u 301-311del) offrew biss reżistenza ħafifa għal maribavir (< 5 darbiet żieda fl-EC_{50}), filwaqt li L335P offriet reżistenza għolja għal maribavir.

Fi studji kliniċi

Fl-Istudju 202 u l-Istudju 203 ta' Fażi 2 li evalwaw lil maribavir f'279 riċevitur ta' HSCT jew SOT, *data* tal-ġenotipar ta' pUL97 wara t-trattament miġbura minn 23 fost 29 pazjent li inizjalment kisbu t-tneħħija tal-viremija u aktar tard esperjenzaw infezzjoni rikorrenti tas-CMV waqt li kienu fuq maribavir uriet 17-il pazjent bil-mutazzjonijiet T409M jew H411Y u 6 pazjenti bil-mutazzjoni C480F. Fost 25 pazjent li ma rrispondewx għal > 14-il jum ta' terapija b'maribavir, 9 minnhom kellhom il-mutazzjonijiet T409M jew H411Y, u 5 pazjenti kellhom il-mutazzjoni C480F. Twettaq ġenotipar addizzjonali ta' pUL27 fuq 39 pazjent fl-Istudju 202 u 43 pazjent fl-Istudju 203. L-unika sostituzzjoni ta' aċidu amminiku assoċjat mar-reżistenza f'pUL27 li ma nstabitx fil-linja bażi kienet G344D. Analiżi fenotipika ta' rikombinanti ta' pUL27 u pUL97 uriet li l-mutazzjonijiet T409M, H411Y, u C480F ta' pUL97 taw żidiet ta' 78, 15, u 224 darba, rispettivament, fil-EC_{50} ta' maribavir meta mqabbla mar-razza tat-tip selvaġġ filwaqt li l-mutazzjoni G344D ta' pUL27 ma wriet l-ebda differenza fil-EC_{50} ta' maribavir meta mqabbla mar-razza tat-tip selvaġġ.

Fl-Istudju 303 ta' Fażi 3 li evalwa lil maribavir f'pazjenti b'reżistenza fenotipika għal valganciclovir/ganciclovir, saret analiżi tas-sekwenza tad-DNA tar-reġjuni kollha ta' kodifikazzjoni ta' pUL97 u pUL27 fuq 134 sekwenza akkoppjata minn pazjenti ttrattati b'maribavir. Is-sostituzzjonijiet f'pUL97 li rriżultaw wara t-trattament jiġifieri F342Y (4.5 darbiet), T409M (78 darba), H411L/N/Y (69 darba, 9 darbiet, u 12-il darba, rispettivament), u/jew C480F (224 darba) instabu f'60 individwu u kienu assoċjati ma' nuqqas ta' rispons (47 individwu ma rrispondix għat-trattament u 13-il individwu kien reċediv). Individwu wieħed bis-sostituzzjoni L193F f'pUL27 (suxxettibilità għal maribavir imnaqqsa b'2.6 darbiet) fil-linja bażi ma laħaqx il-punt ta' tmiem primarju. Barra minn hekk, il-mutazzjonijiet multipli li ġejjin ġew assoċjati ma' nuqqas ta' rispons; F342Y+T409M+H411N (78 darba), C480F+H411L+H411Y (224 darba), F342Y+H411Y (56 darba), T409M+C480F (224 darba), H411Y+C480F (224 darba), H411N+C480F (224 darba), u T409M+H411Y (78 darba).

<u>Reżistenza inkroċjata</u>

Ġiet osservata reżistenza inkroċjata bejn maribavir u ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV) f'kolturi taċ-ċelloli u fi studji kliniċi. Fl-Istudju 303 ta' Fażi 3, total ta' 46 pazjent fil-fergħa ta' maribavir kellhom sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza (RAS) għat-trattament assenjat mill-Investigatur (IAT) li rriżultaw wara t-trattament. Minn dawn, 24 kellhom RAS C480F jew F342Y li rriżultaw wara t-trattament, it-tnejn għandhom reżistenza inkroċjata, kemm għal ganciclovir/valganciclovir u maribavir. Minn dawn l-24 pazjent, 1 (4%) laħaq il-punt ta' tmiem primarju. B'mod ġenerali, disgħa biss minn dawn l-46 pazjent kisbu l-punt ta' tmiem primarju. Is-sostituzzjonijiet F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L u Y617del f'pUL97 li huma assoċjati ma' reżistenza għal vGCV/GCV, inaqqsu s-suxxettibilità għal maribavir b'> 4.5 darbiet. Mogħdijiet oħra ta' reżistenza għal vGCV/GCV ma ġewx evalwati għal reżistenza inkroċjata għal maribavir. Is-sostituzzjonijiet ta' pUL54 DNA polymerase li joffru reżistenza għal vGCV/GCV, cidofovir, jew foscarnet baqgħu suxxettibbli għal maribavir.

Is-sostituzzjonijiet F342Y u C480F f'pUL97 huma sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza li jirriżultaw minn trattament b'maribavir li jagħtu tnaqqis ta' > 1.5 darbiet fis-suxxettibilità għal vGCV/GCV, tnaqqis ta' darba li huwa assoċjat ma' reżistenza fenotipika għal vGCV/GCV Is-sinifikat kliniku ta' din ir-reżistenza inkroċjata għal vGCV/GCV għal dawn is-sostituzzjonijiet ma ġiex stabbilit. Il-virus reżistenti għal maribavir baqa' suxxettibbli għal cidofovir u foscarnet. Barra minn hekk, m'hemmx rapporti ta' xi sostituzzjonijiet f'pUL27 assoċjati ma' reżistenza għal maribavir li qed jiġu evalwati għal reżistenza inkroċjata għal vGCV/GCV, cidofovir, jew foscarnet. Minħabba n-nuqqas ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal dawn il-prodotti mediċinali li jimmapjaw għal pUL27, mhix mistennija reżistenza inkroċjata għal maribavir b'sostituzzjonijiet f'pUL27.

Effikaċja klinika

Studju ta' superjorità ta' Fażi 3, multi-ċentriku, bil-pazjenti magħżula b'mod każwali, open-label, ikkontrollat b'mediċina attiva (Studju SHP620-303) evalwa l-effikaċja u s-sigurtà tat-trattament b'LIVTENCITY imqabbel ma' trattament assenjat mill-Investigatur (IAT) fi 352 riċevitur ta' HSCT u SOT b'infezzjonijiet ta' CMV li kienu refrattarji għat-trattament b'ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, jew cidofovir, inklużi infezzjonijiet ta' CMV b'reżistenza kkonfermata jew mhux ikkonfermata għal sustanza waħda jew aktar ta' kontra s-CMV. Infezzjoni refrattarja minn CMV kienet definita bħala nuqqas dokumentat li jintlaħaq tnaqqis ta' > 1 log10 fil-livell tad-DNA tas-CMV fid-demm sħiħ jew fil-plażma wara perjodu ta' trattament ta' 14-il jum jew itwal b'ganciclovir fil-vini/valganciclovir orali, foscarnet fil-vini, jew cidofovir fil-vini. Din id-definizzjoni ġiet applikata għall-infezzjoni attwali b'CMV u s-sustanza ta' kontra s-CMV li ngħatat l-aktar reċentement.

Il-pazjenti ġew stratifikati skont it-tip ta' trapjant (HSCT jew SOT) u l-livelli tal-iskrinjar tad-DNA tas-CMV u mbagħad ġew magħżula b'mod każwali fil-proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu LIVTENCITY 400 mg darbtejn kuljum jew IAT (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, jew cidofovir) għal perjodu ta' trattament ta' 8 ġimgħat u fażi ta' segwitu ta' 12-il ġimgħa.

L-età medja tal-individwi tal-prova kienet ta' 53 sena u l-biċċa l-kbira tal-individwi kienu rġiel (61%), bojod (76%) u mhux Ispaniċi jew Latini (83%), b'distribuzzjonijiet simili fiż-żewġ fergħat ta' trattament. Il-karatteristiċi tal-linja bażi tal-marda huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 3 hawn taħt.

Tabella 3: Sommarju tal-karatteristiċi tal-linja bażi tal-marda tal-popolazzjoni tal-istudju fi Studju 303

Karatteristika[a]	**IAT** **(N=117)**	**LIVTENCITY 400 mg Darbtejn Kuljum** **(N=235)**
Trattament IAT qabel l-għażla b'mod każwali, n (%)[b]		
Ganciclovir/Valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
Trattament IAT wara l-għażla b'mod każwali, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	Mhux applikabbli
Ganciclovir/Valganciclovir	56 (48)	Mhux applikabbli
Cidofovir	6 (5)	Mhux applikabbli
Foscarnet+ Ganciclovir/Valganciclovir	7 (6)	Mhux applikabbli
Tip ta' trapjant, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT[c]	69 (59)	142 (60)
Kilwa[d]	32 (46)	74 (52)
Pulmun[d]	22 (32)	40 (28)
Qalb[d]	9 (13)	14 (10)
Bosta[d]	5 (7)	5 (4)
Fwied[d]	1 (1)	6 (4)
Frixa[d]	0	2 (1)
Imsaren[d]	0	1 (1)
Kategorija tal-livelli tad-DNA tas-CMV kif irrappurtat mil-laboratorju ċentrali, n (%)[e]		
Għolja	7 (6)	14 (6)
Intermedja	25 (21)	68 (29)
Baxxa	85 (73)	153 (65)
Infezzjoni sintomatika b'CMV fil-linja bażi[f]		
Le	109 (93)	214 (91)
Iva[f]	8 (7)	21 (9)
Sindrome ta' CMV (SOT biss), n (%)[d, f, g]	7 (88)	10 (48)
Mard invaživ tat-tessuti, n (%)[f, d, g]	1 (13)	12 (57)

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonucleic acid, HSCT=trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiċi, IAT=trattament kontra s-CMV assenjat mill-investigatur, max=massimu, min=minimu, N=numru ta' pazjenti, SOT=trapjant ta' organu solidu.

[a] Il-linja bażi kienet definita bħala l-aħħar valur fid-data, jew qabel id-data, tal-ewwel doża tat-trattament assenjat mill-istudju, jew id-data tal-għażla b'mod każwali għal pazjenti li ma rċevewx trattament assenjat mill-istudju.

[b] Il-perċentwali huma bbażati fuq in-numru ta' individwi fis-sett tal-għażla b'mod każwali f'kull kolonna. L-aktar sustanza reċenti ta' kontra s-CMV, użata biex tikkonferma l-kriterji tal-eliġibilità fir-rigward ta' pazjent refrattarji.

[c] L-aktar trapjant reċenti.

[d] Il-perċentwali huma bbażati fuq in-numru ta' pazjenti fil-kategorija.

[e] It-tagħbija virali ġiet definita għall-analiżi mir-riżultati fil-linja bażi tal-qPCR tad-DNA tas-CMV fil-plażma skont il-laboratorju ta' speċjalità ċentrali bħala għolja (≥ 91 000 IU/mL), intermedja (≥ 9 100 u < 91 000 IU/mL), u baxxa (< 9 100 IU/mL).

[f] Ikkonfermat mill-Kumitat għall-Aġġudikazzjoni tal-Punt ta' Tmiem (EAC).

[g] Jista' jkun li l-pazjenti jkollhom is-sindrome tas-CMV u mard invaživ tat-tessuti.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien it-tneħħija kkonfermata tal-viremija tas-CMV (il-konċentrazzjoni tad-DNA tas-CMV fil-plażma taħt il-limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (< LLOQ; jiġifieri < 137 IU/mL) f'Ġimgħa 8 irrispettivament minn jekk it-trattament assenjat mill-istudju kienx twaqqaf qabel it-tmiem tat-8 ġimgħat stipulati ta' terapija. Il-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni kien it-tneħħija tal-viremija tas-CMV u l-kontroll tas-sintomi tal-infezzjoni bis-CMV f'Ġimgħa 8 b'manutenzjoni ta' dan l-effett tat-trattament sa Ġimgħa 16 tal-Istudju. Il-kontroll tas-sintomi ta'

infezzjoni bis-CMV kien definit bħala l-fejqan jew it-titjib ta' mard invaživ tat-tessuti jew sindrome ta' CMV għal pazjenti sintomatiċi fil-linja bażi, jew l-ebda sintomi ġodda għal pazjenti li kienu bla sintomi fil-linja bażi.

Għall-punt ta' tmiem primarju, LIVTENCITY kien superjuri għal IAT (56% vs. 24%, rispettivament, p < 0.001). Għall-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni, 19% vs 10% kisbu kemm it-tneħħija tal-viremija tas-CMV kif ukoll il-kontroll tas-sintomi tal-infezzjoni bis-CMV fil-grupp ta' LIVTENCITY u IAT, rispettivament (p=0.013) (ara Tabella 4).

Tabella 4: Analiżi tal-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja u sekondarja ewlenija (sett magħżul b'mod każwali) fi Studju 303

	IAT (N=117) n (%)	**LIVTENCITY 400 mg darbtejn kuljum (N=235) n (%)**
Punt ta' tmiem primarju: Rispons tat-tneħħija tal-viremija tas-CMV f'ġimgħa 8		
Globalment		
Individwi li rrispondew	28 (24)	131 (56)
Differenza aġġustata fil-proporzjon ta' individwi li rrispondew (CI ta' 95%)[a]		32.8 (22.8, 42.7)
valur-p: aġġustat[a]		< 0.001
Punt ta' tmiem sekondarju ewlieni: Il-kisba tat-tneħħija tal-viremija tas-CMV u l-kontroll tas-sintomi ta' infezzjoni bis-CMV[b] f'ġimgħa 8, b'manutenzjoni sa ġimgħa 16[b]		
Globalment		
Individwi li rrispondew	12 (10)	44 (19)
Differenza aġġustata fil-proporzjon ta' individwi li rrispondew (CI ta' 95%)[a]		9.45 (2.0, 16.9)
valur-p: aġġustat[a]		0.013

CI=intervall ta' kunfidenza; CMV=cytomegalovirus; HSCT=trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiċi; IAT=trattament kontra s-CMV assenjat mill-investigatur; N=numru ta' pazjenti; SOT=trapjant ta' organu solidu.
[a] Intuża approċċ medju peżat Cochran-Mantel-Haenszel għad-differenza aġġustata fil-proporzjon (maribavir-IAT), is-CI ta' 95% korrispondenti, u l-valur-p wara l-aġġustament għat-tip ta' trapjant u l-konċentrazzjoni fil-linja bażi tad-DNA tas-CMV fil-plażma.
[b] Il-kontroll tas-sintomi ta' infezzjoni bis-CMV kien definit bħala l-fejqan jew it-titjib ta' mard invaživ tat-tessuti jew sindrome ta' CMV għal pazjenti sintomatiċi fil-linja bażi, jew l-ebda sintomi ġodda għal pazjenti li kienu bla sintomi fil-linja bażi.

L-effett tat-trattament kien konsistenti fit-tipi ta' trapjant, fil-gruppi ta' etajiet, u fil-preżenza ta' sindrome/marda tas-CMV fil-linja bażi. Madankollu, LIVTENCITY kien inqas effettiv f'individwi b'livelli ogħla tad-DNA tas-CMV (≥ 50 000 IU/mL) u f'pazjenti b'nuqqas ta' reżistenza ġenotipika (ara Tabella 5).

Tabella 5: Perċentwal ta' Individwi li Rrispondew skont is-sottogrupp fi Studju 303

	IAT (N=117)		**LIVTENCITY 400 mg Darbtejn Kuljum (N=235)**	
	n/N	**%**	**n/N**	**%**
Tip ta' trapjant				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
It-tagħbija virali tad-DNA tas-CMV fil-linja bażi				
Baxxa	21/85	25	95/153	62
Intermedja/Għolja	7/32	22	36/82	44
Reżistenza ġenotipika għal sustanzi oħra kontra s-CMV				
Iva	15/70	21	76/121	63
Le	10/33	30	42/96	44
Sindrome/marda tas-CMV fil-linja bażi				
Iva	1/8	13	10/21	48
Le	27/109	25	121/214	57
Grupp ta' Etajiet				
18 sa 44 sena	8/32	25	28/55	51
45 sa 64 sena	19/69	28	71/126	56
≥ 65 sena	1/16	6	32/54	59

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonucleic acid, HSCT=trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiċi, SOT=trapjant ta' organu solidu

Rikorrenza

Il-punt ta' tmiem sekondarju ta' rikorrenza tal-viremija tas-CMV kien irrapportat f'57% tal-pazjenti ttrattati b'maribavir u f'34% tal-pazjenti ttrattati b'IAT. Minn dawn, 18% fil-grupp ta' maribavir kellhom rikorrenza ta' viremija tas-CMV waqt it-trattament meta mqabbla ma' 12% tal-grupp tal-IAT. Rikorrenza ta' viremija tas-CMV matul is-segwitu ġiet osservata f'39% tal-pazjenti fil-grupp ta' maribavir u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-IAT.

Mortalità ġenerali: Il-mortalità minn kull kawża ġiet ivvalutata għall-perjodu kollu tal-istudju. Perċentwal simili ta' individwi f'kull grupp ta' trattament mietu matul il-prova (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'LIVTENCITY f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni ta' cytomegalovirus (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-attività farmakoloġika ta' maribavir hija dovuta għall-prodott mediċinali prinċipali. Il-farmakokinetika ta' maribavir ġiet ikkaratterizzata wara l-għoti orali f'individwi f'saħħithom u pazjenti li sarilhom trapjant. L-esponiment ta' maribavir żdied b'mod bejn wieħed u ieħor proporzjonali mad-doża. F'individwi f'saħħithom, il-medja ġeometrika tal-valuri tal-AUC_{0-t}, C_{max} u C_{trough} fi stat fiss kienu 101 µg*h/mL, 16.4 µg/mL u 2.89 µg/mL, rispettivament, wara dożi orali ta' 400 mg maribavir darbtejn kuljum.

F'riċevituri ta' trapjant, l-esponiment ta' maribavir fi stat fiss wara l-għoti orali ta' dożi ta' 400 mg darbtejn kuljum huwa pprovdut hawn taħt, abbażi ta' analiżi farmakokinetika f'popolazzjoni ta' pazjenti. L-istat fiss intlaħaq f'jumejn, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.47 għall-AUC u 1.37 għas-C_{max}. Il-varjabilità f'individwu (< 22%) u l-varjabilità bejn l-individwi (< 37%) fil-parametri tal-PK ta' maribavir hija minn baxxa għal moderata.

Tabella 6: Proprjetajiet farmakokinetiċi ta' maribavir f'riċevituri ta' trapjant ibbażati fuq analiżi farmakokinetika f'popolazzjoni ta' pazjenti

Parametru GM (% CV)	**$AUC_{0\text{-}tau}$ µg*h/mL**	**C_{max} µg/mL**	**C_{trough} µg/mL**
Maribavir 400 mg darbtejn kuljum	142 (48.5%)	20.1 (35.5%)	5.43 (85.9%)
GM: Medja ġeometrika, % CV: Koeffiċjent ġeometriku ta' varjazzjoni			

Assorbiment

Maribavir ġie assorbit malajr u l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma seħħew siegħa sa 3.0 sigħat wara d-doża. L-esponiment għal maribavir mhux affettwat bit-tfarrik tal-pillola, l-għoti ta' pillola mfarrka permezz ta' tubi nasogastriċi (NG)/orogastriċi jew l-għoti flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-protoni (PPIs), antagonisti tar-riċetturi H_2 tal-istamini (imblokkaturi ta' H_2) jew antaċidi.

L-effett tal-ikel

F'individwi f'saħħithom, l-għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 400 mg maribavir ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u b'ħafna kaloriji rriżulta f'ebda bidla fl-esponiment ġenerali (AUC) u fi tnaqqis ta' 28% fis-C_{max} ta' maribavir, li ma kienx ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika f'popolazzjoni ta' pazjenti, il-volum ta' distribuzzjoni apparenti fi stat fiss huwa stmat li hu 24.9 L.

L-irbit *in vitro* ta' maribavir mal-proteini tal-plażma fil-bniedem kien ta' 98.0% fuq il-medda ta' konċentrazzjonijiet bejn 0.05-200 µg/mL. L-irbit *ex vivo* ta' maribavir mal-proteini (98.5%-99.0%) kien konsistenti ma' *data in vitro*, u ma ġiet osservata l-ebda differenza apparenti fost f'individwi f'saħħithom, individwi b'indeboliment epatiku (moderat) jew renali (ħafif, moderat jew sever), pazjenti bil-virus tal-immunodefiċjenza umana (HIV) jew pazjenti li sarilhom trapjant.

Maribavir jista' jaqsam il-barriera ematoenċefalika fil-bniedem iżda, il-penetrazzjoni fis-CNS hija mistennija li tkun baxxa meta mqabbla mal-livelli fil-plażma (ara sezzjoni 4.4 u 5.3).

Data in vitro tindika li maribavir huwa substrat ta' P-glikoproteina (P-gp), proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*) u trasportaturi ta' trasportatur ta' kaṭjoni organiċi 1 (OCT1, *organic cation transporter 1*). Bidliet fil-konċentrazzjonijiet ta' maribavir fil-plażma minħabba l-inibizzjoni ta' P-gp/BCRP/OCT1 ma kinux klinikament rilevanti.

Bijotrasformazzjoni

Maribavir jiġi eliminat primarjament b'metaboliżmu epatiku permezz ta' CYP3A4 (mogħdija metabolika primarja, il-frazzjoni metabolizzata stmata li tkun mill-inqas 35%), b'kontribuzzjoni sekondarja minn CYP1A2 (il-frazzjoni metabolizzata stmata li ma tkunx aktar minn 25%). Il-metabolit ewlieni ta' maribavir huwa ffurmat minn N-dealkilazzjoni tal-frazzjoni isopropyl u huwa kkunsidrat farmakoloġikament inattiv. Il-proporzjon metaboliku għal dan il-metabolit ewlieni fil-plażma kien 0.15-0.20. Diversi enżimi UGT, jiġifieri UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7, u possibbilment UGT1A9, huma involuti fil-glukuronidazzjoni ta' maribavir fil-bnedmin, madankollu, il-kontribut tal-glukuronidazzjoni għat-tneħħija ġenerali ta' maribavir huwa baxx abbażi ta' *data in vitro*.

Abbażi ta' studji *in vitro*, il-metaboliżmu ta' maribavir mhux medjat minn CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10, jew UGT2B15.

Eliminazzjoni

Il-half-life medja tal-eliminazzjoni terminali u t-tneħħija orali ta' maribavir huma stmati li huma 4.3 sigħat u 2.67 L/siegħa, rispettivament, f'pazjenti li sarilhom trapjant. Wara l-għoti orali ta' doża waħda ta' [^{14}C]-maribavir, madwar 61% u 14% tar-radjuattività ġew irkuprati fl-awrina u l-ippurgar, rispettivament, primarjament bħala l-metabolit ewlieni u dak inattiv. It-tneħħija fl-awrina ta' maribavir mhux mibdul hija minima.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' indeboliment renali ħafif, moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina mkejla li tvarja minn 12 sa 70 mL/min) fuq il-parametri PK totali ta' maribavir wara doża waħda ta' 400 mg maribavir. Id-differenza fil-parametri PK ta' maribavir bejn individwi b'indeboliment renali ħafif/moderat jew sever u individwi b'funzjoni renali normali kienet < 9%. Billi maribavir jorbot ħafna mal-proteini tal-plażma, huwa improbabbli li maribavir jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' emodijaliżi jew dijaliżi peritoneali.

Indeboliment epatiku

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B, punteġġ ta' 7-9) fuq il-parametri PK ta' maribavir totali jew mhux marbut wara doża waħda ta' 200 mg maribavir. Meta mqabbla mal-individwi f'saħħithom fil-fergħa tal-kontroll, l-AUC u s-C_{max} kienu 26% u 35% ogħla, rispettivament, f'individwi b'indeboliment epatiku moderat. Mhux magħruf jekk ikunx hemm żieda fl-esponiment għal maribavir f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

Età, sess, razza, etniċità, u piż

L-età (18-79 sena), is-sess, ir-razza (Kawkasi, Suwed, Asjatiċi, jew oħrajn), l-etniċità (Ispaniċi/Latini jew mhux Ispaniċi/Latini) u l-piż tal-ġisem (36 sa 141 kg) ma kellhomx effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' maribavir abbażi ta' analiżi tal-PK f'popolazzjoni ta' pazjenti.

Tipi ta' trapjant

It-tipi tat-trapjant (HSCT vs. SOT) jew bejn it-tipi ta' SOT (fwied, pulmun, kliewi, jew qalb) jew il-preżenza ta' mard tat-trapjant kontra r-riċevitur (GvHD, graft-versus host) gastrointestinali (GI) m'għandhomx impatt klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' maribavir.

5.3 Tagħrif ta'qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ġenerali

Anemija riġenerattiva u iperplażja taċ-ċelloli mukosali fil-passaġġ intestinali, osservati b'deidrazzjoni kienu nnutati fil-firien u fix-xadini, flimkien ma' osservazzjonijiet kliniċi ta' ppurgar artab għal likwidu, u bidliet fl-elettroliti (fix-xadini biss). Ma ġiex stabbilit livell ta' ebda effett avvers osservat (NOAEL, no observed adverse effect level) fix-xadini u kien < 100 mg/kg/jum, li huwa bejn wieħed u ieħor 0.25 l-esponiment uman bid-doża rakkomandata għall-bniedem (RHD). Fil-firien in-NOAEL kien 25 mg/kg/jum, fejn l-esponimenti kienu 0.05 darbiet u 0.1 darba tal-esponiment uman bl-RHD fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament.

Maribavir ma weriex fototossiċità *in vitro*, għalhekk, il-potenzjal għal fototossiċità fil-bniedem huwa kkunsidrat li huwa improbabbli.

Maribavir instab f'livelli baxxi fil-choroid plexus tal-firien u fil-moħħ u fis-CSF tax-xadini (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Karċinoġenesi

Ma ġie identifikat l-ebda potenzjal karċinoġeniku fil-firien sa 100 mg/kg/jum fejn l-esponimenti fl-irġiel u fin-nisa kienu 0.2 u 0.36 darbiet, rispettivament, tal-esponiment uman bl-RHD. Fil-ġrieden irġiel, żieda ekwivoka fl-inċidenza ta' emanġjoma, emanġjosarkoma, u emanġjoma/emanġjosarkoma kkombinata f'bosta tessuti b'doża ta' 150 mg/kg/jum hija ta' rilevanza inċerta f'termini ta' kif torbot ma' riskju għall-bniedem minħabba n-nuqqas ta' effett fin-nisa ġrieden jew firien wara 104 ġimgħat ta' għoti, nuqqas ta' effetti proliferattivi neoplastiċi fil-ġrieden irġiel u nisa wara għoti ta' 13-il ġimgħa, il-pakkett ta' ġenotossiċità negattiva u d-differenza fit-tul ta' żmien ta' għoti fil-bnedmin. Ma kien hemm l-ebda sejbiet karċinoġeniċi bid-doża l-aktar baxxa li jmiss ta' 75 mg/kg/jum, li hija bejn wieħed u ieħor 0.35 u 0.25 fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament, tal-esponiment uman bl-RHD.

Mutaġenesi

Maribavir ma kienx mutaġeniku f'assaġġ ta' mutazzjoni batterika, u lanqas klastoġeniku fl-assaġġ tal-mikronukleji tal-mudullun. Fl-assaġġi ta' limfoma tal-ġrieden, maribavir wera potenzjal mutaġeniku fin-nuqqas ta' attivazzjoni metabolika u r-riżultati kienu ekwivoċi fil-preżenza ta' attivazzjoni metabolika. B'mod ġenerali, il-piż tal-evidenza jindika li maribavir ma jurix potenzjal ġenotossiku.

Riproduzzjoni

Fertilità

Fl-istudju kkombinat dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett ta' maribavir fuq il-fertilità. Madankollu, fil-firien irġiel kien osservat tnaqqis fil-veloċità tal-isperma fl-linja dritta, f'doži ≥ 100 mg/kg/jum (li huwa stmat li huwa inqas mill-esponiment uman bl-RHD), iżda mingħajr ebda impatt fuq il-fertilità maskili.

Żvilupp qabel it-twelid u wara t-twelid

Fi studju kkombinat dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, maribavir ma kienx teratoġeniku u ma kellu l-ebda effett fuq it-tkabbir jew l-iżvilupp embrijofetali b'doži sa 400 mg/kg/jum. Fin-nisa kien osservat tnaqqis fin-numru ta' feti vijabbli minħabba żieda fir-riassorbimenti bikrija u t-telf ta' wara l-impjant bid-doži ta' maribavir kollha ttestjati, li kienu wkoll tossiċi għall-omm. L-inqas doża kienet tikkorrispondi għal madwar nofs l-esponiment uman bl-RHD. Fl-istudju tat-tossiċità fl-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid li sar fil-firien, kien osservat tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ minħabba nuqqas ta' kura mill-omm u tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem assoċjat ma' dewmien fl-istadji tal-iżvilupp (distakk tal-pinna, ftuħ tal-għajnejn u separazzjoni prepuzjali) f'doži ta' maribavir ≥ 150 mg/kg/jum. L-iżvilupp wara t-twelid ma kienx affettwat b'doża ta' 50 mg/kg/jum. Il-fertilità u l-prestazzjoni tat-tgħammir tal-ġenerazzjoni F_1, u l-abbiltà tagħhom li jżommu t-tqala u li jweldu frieħ ħajjin, ma ġewx affettwati b'doži sa 400 mg/kg/jum.

Fil-fniek, maribavir ma kienx teratoġeniku f'doži sa 100 mg/kg/jum (madwar 0.45 darbiet l-esponiment uman bl-RHD).

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460(i))
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol (E1203)
Macrogol (polyethylene glycol) (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Brilliant blue FCF aluminum lake (EU) (E133)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

36 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp reżistenti għat-tfal.

Pakketti ta' 28, 56 jew 112 (2 fliexken ta' 56) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
L-Irlanda
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/22/1672/001
EU/1/22/1672/002
EU/1/22/1672/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2022. gada 09. novembris.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

LIVTENCITY 200 mg pilloli miksija b'rita
maribavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg maribavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
112 pillola miksija b'rita (2 fliexken ta' 56)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/22/1672/001 28 pillola miksija b'rita
EU/1/22/1672/002 56 pillola miksija b'rita
EU/1/22/1672/003 112 pillola miksija b'rita (2 fliexken ta' 56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

LIVTENCITY

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

LIVTENCITY 200 mg pilloli miksija b'rita
maribavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg maribavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
l-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/22/1672/001 28 pillola miksija b'rita
EU/1/22/1672/002 56 pillola miksija b'rita
EU/1/22/1672/003 112 pillola miksija b'rita (2 fliexken ta' 56)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

LIVTENCITY 200 mg pilloli miksija b'rita
maribavir

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu LIVTENCITY u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu LIVTENCITY
3. Kif għandek tieħu LIVTENCITY
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen LIVTENCITY
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu LIVTENCITY u għalxiex jintuża

LIVTENCITY hija mediċina antivirali li fiha s-sustanza attiva maribavir.

Hija mediċina użata biex tittratta adulti li kellhom trapjant ta' organu jew tal-mudullun u żviluppaw infezzjoni kkawżata minn CMV ("cytomegalovirus") li ma għaddietx jew reġgħet feġġet wara li ħadu mediċina antivirali oħra.

Is-CMV huwa virus li ħafna nies ikollhom mingħajr sintomi u normalment dan sempliċiment jibqa' fil-ġisem mingħajr ma jikkawża l-ebda ħsara. Madankollu, jekk is-sistema immuni tiegħek tiddgħajjef wara li jsirlek trapjant ta' organu jew tal-mudullun, tista' tkun f'riskju akbar li timrad kawża tas-CMV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu LIVTENCITY

Tiħux LIVTENCITY
- jekk inti allerġiku għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini:
  - ganciclovir (użat għall-immaniġġjar ta' infezzjoni minn CMV)
  - valganciclovir (użat għall-immaniġġjar ta' infezzjoni minn CMV)

M'għandekx tingħata LIVTENCITY jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata LIVTENCITY.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu LIVTENCITY jekk diġà qed tingħata trattament b'cyclosporine, tacrolimus, sirolimus jew everolimus (mediċini biex jiġi evitat ir-rifjut tat-trapjant).

Jistgħu jkunu meħtieġa testijiet tad-demm addizzjonali biex jiġu ċċekkjati l-livelli ta' dawn il-mediċini fid-demm. Livelli għoljin ta' dawn il-mediċini jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji serji.

Tfal u adolexxenti
LIVTENCITY m'għandux jintuża fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena. Dan għaliex LIVTENCITY ma ġiex ittestjat f'dan il-grupp ta' etajiet.

Mediċini oħra u LIVTENCITY
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan għaliex LIVTENCITY jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra, u mediċini oħra jistgħu jaffettwaw kif jaħdem LIVTENCITY. It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek ser jgħidlek jekk huwiex sigur li tieħu LIVTENCITY ma' mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li m'għandekx tieħu ma' LIVTENCITY. Ara l-lista taħt "Tiħux LIVTENCITY".

Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin. Dan għaliex it-tabib tiegħek jista' jkollu jbiddel il-mediċini tiegħek jew ibiddel id-doża tal-mediċini tiegħek:

- rifabutin, rifampicin – għat-tuberkuloži (TB) jew għal infezzjonijiet relatati
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina magħmula mill-ħxejjex għad-dipressjoni u problemi tal-irqad
- statins, bħalma huma atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – għal kolesterol għoli
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin – normalment għal aċċessjonijiet jew konvulżjonijiet (epilessija)
- efavirenz, etravirine, nevirapine - użati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV
- antaċidu (sospensjoni orali ta' idrossidu tal-aluminju u tal-manjeżju) – għal ħruq ta' stonku jew indiġestjoni minħabba aċidu żejjed fl-istonku
- famotidine – għal ħruq ta' stonku jew indiġestjoni minħabba aċidu żejjed fl-istonku
- digoxin – mediċina tal-qalb
- clarithromycin – antibijotiku
- ketoconazole u voriconazole – għal infezzjonijet ikkawżati minn fungus
- diltiazem – mediċina tal-qalb
- dextromethorphan – mediċina għas-sogħla
- warfarin – antikoagulant
- sterojdi kontraċettivi orali – miżura ta' kontraċezzjoni
- midazolam – użat bħala sedattiv

Tista' titlob lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal lista ta' mediċini li jistgħu jinteraġixxu ma' LIVTENCITY.

Tqala
Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. LIVTENCITY mhux rakkomandat waqt it-tqala. Dan minħabba li ma ġiex studjat waqt it-tqala u mhux magħruf jekk LIVTENCITY jagħmilx ħsara lit-tarbija tiegħek waqt li tkun tqila.

Treddigħ
Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. It-treddigħ mhux rakkomandat waqt li tkun qed tieħu LIVTENCITY. Dan minħabba li mhux magħruf jekk LIVTENCITY jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider jew jekk dan jaffettwax lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u tħaddim ta' magni
LIVTENCITY m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u tħaddem magni.

LIVTENCITY fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu LIVTENCITY

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' 400 mg darbtejn kuljum. Dan ifisser li tieħu żewġ pilloli ta' LIVTENCITY 200 mg filgħodu, u żewġ pilloli oħra ta' 200 mg filgħaxija. Tista' tieħu din il-mediċina mal-ikel jew fuq stonku vojt, bħala pillola sħiħa jew pillola mfarrka.

Jekk tieħu LIVTENCITY aktar milli suppost
Jekk tieħu wisq LIVTENCITY, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tieħu LIVTENCITY
Jekk taqbeż doża, u jkun fadal inqas minn 3 sigħat għad-doża regolari li jmiss tiegħek, aqbeż id-doża minsija u kompli bl-iskeda regolari tiegħek. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu LIVTENCITY
Anke jekk tħossok aħjar, tiqafx tieħu LIVTENCITY mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Jekk tieħu LIVTENCITY kif rakkomandat dan għandu jagħtik l-aħjar ċans li teħles minn infezzjoni u/jew mard ikkawżat minn CMV.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.
Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- tibdil fil-mod kif jintiegħmu l-affarijiet
- tħossok imdardar (nawsja)
- dijarea
- taqla' (rimettar)
- għeja

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- Żieda fil-livell fid-demm ta' mediċini użati biex jiġi evitat ir-rifjut ta' trapjant
- uġigħ fl-istonku (addominali)
- telf ta' aptit
- uġigħ ta' ras
- telf ta' piż

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti

sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen LIVTENCITY

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih LIVTENCITY
- Is-sustanza attiva hi maribavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg maribavir
- Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma

- Qalba tal-pillola:
- Microcrystalline cellulose (E460(i)), Sodium starch glycolate (ara sezzjoni 2), Magnesium stearate (E470b)

- Kisja tar-rita:
- Polyvinyl alcohol (E1203), Macrogol (jiġifieri polyethylene glycol) (E1521), Titanium dioxide (E171), Talc (E553b), Brilliant blue FCF aluminum lake (EU) (E133)

Kif jidher LIVTENCITY u l-kontenut tal-pakkett
LIVTENCITY 200 mg pilloli miksija b'rita huma blu, b'forma ovali konvessa mnaqqxa b'"SHP" fuq naħa waħda u "620" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli huma ppakkjati fi fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp reżistenti għat-tfal li fihom jew 28, 56 jew 112 (2 fliexken ta' 56) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
L-Irlanda

Manifattur
Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta
Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland
Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.