

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 200 mg maribavir.

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita.

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

## **4. TAGHRIF 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 ematopojetiči (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 jinbada minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti li jkunu għaddew minn trapjant ta' organu solidu jew trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiči.

#### Pożoloġija

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.

#### L-għoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A

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-ghoti ta' LIVTENCITY flimkien ma' indutturi ohra qawwiya 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 jaqbzu doża ta' LIVTENCITY, u d-doża li jmiss tkun skedata fi żmien it-3 sigħat li ġejjin, għandhom jaqbzu d-doża minsija u jkomplu bl-iskeda regolari. Il-pazjenti m'għandhomx jirdupjaw 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 hafif, moderat jew sever. L-ghoti ta' LIVTENCITY f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-ahħar stadju (ESRD, end-stage renal disease), inklużi pazjenti fuq dijalizi, ma ġiex studjat. Mhumiex mistennija xi aġġustamenti fid-doża għal pazjenti fuq dijalizi minhabba 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 hafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). L-ghoti ta' LIVTENCITY f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C) 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' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pillola miksija b'rita tista' tittiehed bhala 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-ghoti flimkien ma' ganciclovir jew valganciclovir (ara sezzjoni 4.5).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Falliment viroloġiku waqt it-ttrattament u rikaduta wara t-ttrattament

Jista' jsehh falliment viroloġiku waqt u wara t-ttrattament b'LIVTENCITY. Ir-rikaduta viroloġika matul il-perjodu ta' wara t-ttrattament ġeneralment sehhet fi żmien 4-8 ġimgħat wara t-twaqqif tat-ttrattament. 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-ttrattament. It-ttrattament 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-ttrattament ta' infezzjonijiet tas-CNS ikkawżati minn CMV (eż. meningo-encefalite).

##### Użu ma' immunosoppressivi

LIVTENCITY għandu l-potenzjal li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' immunosoppressivi li huma substrati taċ-ċitokromu P450 (CYP)3A/P-gp b'margini terapewtiċi doġoq (inklużi tacrolimus, cyclosporine, sirolimus u everolimus). Il-livelli fil-plażma ta' dawn l-immunosoppressivi jridu jiġu mmonitorjati spiss matul it-ttrattament 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 minhabba 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 "hieles mis-sodium"

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

##### Effett ta' prodotti mediċinali ohra 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-koncentrazzjonijiet ta' maribavir fil-plażma (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, mhux meħtieġ xi aġġustament fid-doża meta maribavir jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A.

L-ghoti konkomitanti ta' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A, (bhal rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, efavirenz u St John's wort), hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet 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-ghoti flimkien ta' maribavir ma' indutturi qawwija taċ-ċitokromu P450 3A (CYP3A) rifampicin, rifabutin jew St. John's wort mhux rakkomandat.

Jekk l-ghoti 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-ghoti flimkien ta' maribavir ma' valganciclovir u ganciclovir huwa kontraindikata (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'koncentrazzjonijiet 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*)<sup>1</sup>; trasportaturi ta' katjoni organiċi (OCT, *organic cation transporters*)<sup>1</sup> u OCT<sup>2</sup>; polipeptida għat-trasport ta' anjoni organiċi (OATP)<sup>1</sup>B1 u OATP<sup>1</sup>B3 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-ghoti 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 minhabba r-riskju ta' nuqqas ta' effikaċja tas-substrati ta' CYP1A2.

L-ghoti flimkien ma' maribavir żied il-koncentrazzjonijiet 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'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Fi studju kliniku, l-ghoti flimkien ma' maribavir żied il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma (ara Tabella 1). Għalhekk, l-ghoti ta' maribavir flimkien ma' substrati tal-P-gp sensittivi (eż., digoxin, dabigatran) għandu jsir b'kawtela. Il-koncentrazzjonijiet 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'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Għaldaqstant, l-ghoti flimkien ta' maribavir ma' substrati sensittivi ta' BCRP bhal rosuvastatin, huwa mistenni li jżid l-esponiment tagħhom u jwassal għal effetti mhux mixtieqa.

*In vitro*, maribavir jinibixxi lil OAT3, għalhekk, il-koncentrazzjonijiet 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-ghoti 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 minhabba 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 ohra.**

Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Effett fuq il-proporzjon medju ġeometriku (CI ta' 90%) (mekkaniżmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' maribavir
<b>Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu</b>		
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 <sub>max</sub> 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-koncentrazzjoni 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.
<b>Anti-arritimiċi</b>		
digoxin (doża waħda ta' 0.5 mg, 400 mg maribavir darbtejn kuljum)	↔ digoxin AUC 1.21 (1.10, 1.32) C <sub>max</sub> 1.25 (1.13, 1.38) (inibizzjoni ta' P-gp)	Għandha tintuża kawtela meta maribavir u digoxin jingħataw flimkien. Immonitorja l-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum. Id-doża ta' substrati tal-P-gp sensittivi bħal digoxin jista' jkollha bżonn titnaqqas meta tingħata flimkien ma' maribavir.
<b>Antibijotiċi</b>		
clarithromycin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistennija: ↑ maribavir (inibizzjoni ta' CYP3A)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<b>Antikonvulżanti</b>		
carbamazepine phenobarbital phenytoin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistennija: ↓ maribavir (induzzjoni ta' CYP3A)	Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta' maribavir għal 1 200 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-antikonvulżanti.

<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett fuq il-proporzjon medju ġeometriku (CI ta' 90%) (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' maribavir</b>
<b>Antifungali</b>		
ketoconazole (doża waħda ta' 400 mg, doża waħda ta' maribavir 400 mg)	↑ maribavir AUC 1.53 (1.44, 1.63) C <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 1.00 (0.87, 1.15) (inibizzjoni ta' CYP2C19)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<b>Mediċini kontra l-pressjoni għolja</b>		
diltiazem	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↑ maribavir (inibizzjoni ta' CYP3A)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<b>Antimikobatterjali</b>		
rifabutin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ maribavir (induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti flimkien ta' maribavir u rifabutin mhuwiex rakkomandat minhabba 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 <sub>max</sub> 0.61 (0.52, 0.72) C <sub>trough</sub> 0.18 (0.14, 0.25) (induzzjoni ta' CYP3A u CYP1A2)	L-ghoti flimkien ta' maribavir u rifampicin mhuwiex rakkomandat minhabba l-potenzjal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' maribavir.
<b>Antitussivi</b>		
dextromethorphan (doża waħda ta' 30 mg, maribavir 400 mg darbtejn kuljum)	↔ dextrophan AUC 0.97 (0.94, 1.00) C <sub>max</sub> 0.94 (0.88, 1.01) (inibizzjoni ta' CYP2D6)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<b>Stimulanti tas-CNS</b>		
<b>Prodotti erbali</b>		
St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ maribavir (induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti flimkien ta' maribavir u St. John's wort mhuwiex rakkomandat minhabba l-potenzjal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' maribavir.
<b>Aġenti antivirali kontra l-HIV</b>		
<b>Inibituri ta' non-nucleoside reverse transcriptase</b>		
Efavirenz Etravirine Nevirapine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ maribavir (induzzjoni ta' CYP3A)	Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta' maribavir għal 1 200 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-inibituri ta' non-nucleoside reverse transcriptase.

<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett fuq il-proporzjon medju ġeometriku (CI ta' 90%) (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' maribavir</b>
<b>Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase</b>		
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.
<b>Inibituri tal-protease</b>		
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.
<b>Inibituri ta' integrase strand transfer</b>		
dolutegravir	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistennija: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<b>Inibituri ta' HMG-CoA reductase</b>		
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 <sup>a</sup>	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 rabdomijolizi.
<b>Immunosoppressivi</b>		
cyclosporine <sup>a</sup> everolimus <sup>a</sup> sirolimus <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	↑ tacrolimus AUC 1.51 (1.39, 1.65) C <sub>max</sub> 1.38 (1.20, 1.57) C <sub>trough</sub> 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.
<b>Mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm</b>		
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.
<b>Kontraċettivi orali</b>		
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%) (mekkanizmu ta' azzjoni probabbli)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' maribavir
<b>Sedattivi</b>		
midazolam (doża waħda ta' 0.075 mg/kg, maribavir 400 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem)	↔ midazolam AUC 0.89 (0.79, 1.00) C <sub>max</sub> 0.82 (0.70, 0.96)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

↑ = żieda, ↓ = tnaqqis, ↔ = l-ebda bidla

CI = Intervall ta' Kunfidenza

\*AUC<sub>0-∞</sub> għal doża waħda, AUC<sub>0-12</sub> għal doża ta' darbtejn kuljum.

Nota: it-tabella mhix estensiva iżda tippovdi eżempji ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti.

<sup>a</sup> Irreferi għall-informazzjoni rispettiva ta' kif għandu jinghata.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' maribavir f'nisa tqal. Studji f'animali 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' steroidi kontraċettivi orali li jaġixxu b'mod sistemiku (ara Sezzjoni 4.5).

### Treddigh

Mhux magħruf jekk maribavir jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li qed tredda' ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu 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'doži 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-hila biex issuq u thaddem magni

LIVTENCITY m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-avvenimenti avversi ngabru matul il-faži tat-trattament u l-faži ta' segwitu sa Ġimgħa 20 tal-Istudju fl-istudju ta' Faži 3 (ara sezzjoni 5.1). L-esponiment medju (SD) għal 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 rrapportati 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 gheja

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

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-gisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\ 000$  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-toghma*
	Komuni	Ugħigh ta' ras
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarrea, Dardir, Rimettar
	Komuni	Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Gheja
	Komuni	Tnaqqis fl-aptit
Investigazzjonijiet	Komuni	Žieda fil-livell ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi*, Tnaqqis fil-piż

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula\*

##### *Disturb fit-toghma*

Disturb fit-toghma (magħmul mit-termini preferuti rrapportati aġewżja, disġewżja, ipogewżja u disturb tat-toghma) sehh 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.

##### *Židiet fil-livelli ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi fil-plażma*

Žieda fil-livell ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi (magħmula mit-termini preferuti žieda fil-livell ta' prodott mediċinali immunosoppressiv u žieda fil-livell tal-prodott mediċinali) sehh 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 (inklużi tacrolimus, cyclosporine, sirolimus u everolimus). (Ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Fl-Istudju 303, sehhet 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 doži 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 doži 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 jinbada trattament sintomatiku xieraq. Minhabba r-rabta għolja ta' maribavir mal-proteini fil-plażma, id-dijalizi x'aktarx li ma tnaqqasx b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet 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 jinbixxi 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  $\mu$ M skont il-linja taċ-ċelloli u l-punt ta' tmiem tal-assaġġ. L-attività antivirali ta' maribavir fil-kolturi taċ-ċelloli giet evalwata wkoll kontra iżolati kliniċi ta' CMV. Il-valuri medjani tal- $EC_{50}$  kienu 0.1  $\mu$ M (n=10, medda ta' 0.03-0.13  $\mu$ M) u 0.28  $\mu$ M (n=10, medda ta' 0.12-0.56  $\mu$ M) 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 gie ttestjat f'kombinazzjoni *in vitro* ma' komposti antivirali oħra, gie osservat antagoniżmu qawwi ma' ganciclovir.

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

#### Reżistenza virali

##### *F'koltura taċ-ċelloli*

Maribavir ma jaffettwax il-UL54encoded DNA polymerase li, meta tipprezenta 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' zieda fil-valuri tal- $EC_{50}$ . Il-varjanti tal-ġene UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC,

u 301311del) offrew biss reżistenza hafifa għal maribavir (< 5 darbiet zieda fl-EC<sub>50</sub>), 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 migbura minn 23 fost 29 pazjent li inizjalment kisbu t-tneħhija 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. Analizi 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<sub>50</sub> ta' maribavir meta mqabbla mar-razza tat-tip selvaġġ filwaqt li l-mutazzjoni G344D ta' pUL27 ma wriet l-ebda differenza fil-EC<sub>50</sub> 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 trattati 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 lahaqx 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) u H411Y+C480F (224 darba).

### Reżistenza inkroċjata

Giet 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' 44 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%) lahaq il-punt ta' tmiem primarju. B'mod ġenerali, tmienja biss minn dawn l-44 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. Minhabba 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 b'hala nuqqas dokumentat li jintlaħaq tnaqqis ta'  $> 1 \log_{10}$  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 giet applikata għall-infezzjoni attwali b'CMV u s-sustanza ta' kontra s-CMV li nġhatat 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-bieċa l-kbira tal-individwi kienu rġiel (61%), bojod (76%) u mhux Ispaniċi jew Latini (83%), b'distribuzzjonijiet simili fiż-żewġ ferġhat 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.**

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

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

<sup>a</sup> Il-linja bażi kienet definita bhala l-aħħar valur fid-data, jew qabel id-data, tal-ewwel doża tat-trattament assenjat mill-istudju, jew id-data tal-ghażla b'mod każwali għal pazjenti li ma rċevewx trattament assenjat mill-istudju.

<sup>b</sup> Il-perċentwali huma bbażati fuq in-numru ta' individwi fis-sett tal-Ghażla b'mod każwali f'kull kolonna. L-aktar sustanza reċenti ta' kontra s-CMV, użata biex tikkonferma l-kriterji tal-eligibilità fir-rigward ta' pazjent refrattarji.

<sup>c</sup> L-aktar trapjant reċenti.

<sup>d</sup> Il-perċentwali huma bbażati fuq in-numru ta' pazjenti fil-kategorija.

<sup>e</sup> It-tagħbija virali giet definita għall-analiżi mir-riżultati fil-linja bażi tal-qPCR tad-DNA tas-CMV fil-plażma skont il-laboratorju ta' speċjalità ċentrali bhala gholja ( $\geq 91,000$  IU/mL), intermedja ( $\geq 9,100$  u  $< 91,000$  IU/mL), u baxxa ( $< 9,100$  IU/mL).

<sup>f</sup> Ikkonfermat mill-Kumitat għall-Agġudikazzjoni tal-Punt ta' Tmiem (EAC).

<sup>g</sup> Jista' jkun li l-pazjenti jkollhom is-sindrome tas-CMV u mard invażiv tat-tessuti.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien it-tneħħija kkonfermata tal-viremija tas-CMV (il-koncentrazzjoni tad-DNA tas-CMV fil-plażma taħt il-limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni ( $< \text{LLOQ}$ ; jiġifieri,  $< 137$  IU/mL) f'Gimgha 8 irrispettivament minn jekk it-trattament assenjat mill-istudju kienx twaqqaf qabel it-tmiem tat-8 gimghat 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'Gimgha 8 b'manutenzjoni ta' dan l-effett tat-trattament sa Gimgha 16 tal-Istudju. Il-kontroll tas-sintomi ta'

infezzjoni bis-CMV kien definit bhala l-fejqa jew it-titjib ta' mard invażiv tat-tessuti jew sindrome ta' CMV ghal pazjenti sintomatiċi fil-linja bażi, jew l-ebda sintomi godda ghal pazjenti li kienu bla sintomi fil-linja bażi.

Ghall-punt ta' tmiem primarju, LIVTENCITY kien superjuri ghal IAT (56% vs. 24%, rispettivament,  $p < 0.001$ ). Ghall-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni, 19% vs 10% kisbu kemm it-tnehhija 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: Analizi 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 (%)
<b>Punt ta' tmiem primarju: Rispons tat-tnehhija tal-viremija tas-CMV f'gimgha 8</b>		
Globalment		
Individwi li rrispondew	28 (24)	131 (56)
Differenza aġġustata fil-proporzjon ta' individwi li rrispondew (CI ta' 95%) <sup>a</sup>		32.8 (22.8, 42.7)
valur-p: aġġustat <sup>a</sup>		< 0.001
<b>Punt ta' tmiem sekondarju ewlieni: Il-kisba tat-tnehhija tal-viremija tas-CMV u l-kontroll tas-sintomi ta' infezzjoni bis-CMV<sup>b</sup> f'gimgha 8, b'manutenzjoni sa gimgha 16<sup>b</sup></b>		
Globalment		
Individwi li rrispondew	12 (10)	44 (19)
Differenza aġġustata fil-proporzjon ta' individwi li rrispondew (CI ta' 95%) <sup>a</sup>		9.45 (2.0, 16.9)
valur-p: aġġustat <sup>a</sup>		0.013

CI=intervall ta' kunfidenza; CMV=cytomegalovirus; HSCT=trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiči; IAT=trattament kontra s-CMV assenjat mill-investigatur; N=numru ta' pazjenti; SOT=trapjant ta' organu solidu.

<sup>a</sup> Intuża approċċ medju peżat Cochran-Mantel-Haenszel ghad-differenza aġġustata fil-proporzjon (maribavir-IAT), is-CI ta' 95% korrispondenti, u l-valur-p wara l-aġġustament ghat-tip ta' trapjant u l-koncentrazzjoni fil-linja bażi tad-DNA tas-CMV fil-plażma.

<sup>b</sup> Il-kontroll tas-sintomi ta' infezzjoni bis-CMV kien definit bhala l-fejqa jew it-titjib ta' mard invażiv tat-tessuti jew sindrome ta' CMV ghal pazjenti sintomatiċi fil-linja bażi, jew l-ebda sintomi godda ghal 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 oghla tad-DNA tas-CMV ( $\geq 50\,000$  IU/mL) u f'pazjenti b'nuqqas ta' rezistenza 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	%
<b>Tip ta' trapjant</b>				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
<b>It-tagħbija virali tad-DNA tas-CMV fil-linja bażi</b>				
Baxxa	21/85	25	95/153	62
Intermedja/Gholja	7/32	22	36/82	44
<b>Reżistenza ġenotipika għal sustanzi oħra kontra s-CMV</b>				
Iva	14/69	20	76/121	63
Le	11/34	32	42/96	44
<b>Sindrome/marda tas-CMV fil-linja bażi</b>				
Iva	1/8	13	10/21	48
Le	27/109	25	121/214	57
<b>Grupp ta' Etajiet</b>				
18 sa 44 sena	8/32	25	28/55	51
45 sa 64 sena	19/69	28	71/126	56
$\geq 65$ sena	1/16	6	32/54	59

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonucleic acid, HSCT=trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetici, 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 giet 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 giet 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-Medicini 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 giet ikkaratterizzata wara l-ġhoti orali f'individwi f'saħħithom u pazjenti li sarilhom trapjant. L-esponiment ta' maribavir żdied b'mod bejn wieħed u iehor proporzjonali mad-doża. F'individwi f'saħħithom, il-medja ġeometrika tal-valuri tal-AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub> u C<sub>trough</sub> fi stat fiss kienu 101  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , 16.4  $\mu\text{g/mL}$  u 2.89  $\mu\text{g/mL}$ , rispettivament, wara dozi orali ta' 400 mg maribavir darbtejn kuljum.

F'riċevituri ta' trapjant, l-esponiment ta' maribavir fi stat fiss wara l-ġhoti orali ta' dozi 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 <sub>0-tau</sub> µg*h/mL	C <sub>max</sub> µg/mL	C <sub>trough</sub> 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-oġġla 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 nasogastrici (NG)/orogastrici jew l-għoti flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-protoni (PPIs), antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub> tal-istamini (imblokkaturi ta' H<sub>2</sub>) 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-immunodeficienza umana (HIV) jew pazjenti li sarilhom trapjant.

Maribavir jista' jaqşam 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' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*) u trasportaturi ta' trasportatur ta' katjoni 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'metabolizmu 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-metabolizmu 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-ghoti orali ta' doża waħda ta' [<sup>14</sup>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' emodjalizi jew dijaliži 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<sub>max</sub> kienu 26% u 35% oġhla, 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, Asjatici, 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, pulmon, 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'deidrizzjoni 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 fototossicità *in vitro*, għalhekk, il-potenzjal għal fototossicità 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).

## Karċinogeneżi

Ma ġie identifikat l-ebda potenzjal karċinogeniku 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, zieda ekwivoka fl-inċidenza ta' emanġjoma, emanġjosarkoma, u emanġjoma/emanġjosarkoma kkombinata f'bosta tessuti b'doża ta' 150 mg/kg/jum hija ta' rilevanza incerta f'termini ta' kif torbot ma' riskju għall-bniedem minhabba n-nuqqas ta' effett fin-nisa ġrieden jew firien wara 104 ġimghat ta' għoti, nuqqas ta' effetti proliferattivi neoplastiċi fil-ġrieden irġiel u nisa wara għoti ta' 13-il ġimgha, il-pakkett ta' ġenotossicità negattiva u d-differenza fit-tul ta' żmien ta' għoti fil-bnedmin. Ma kien hemm l-ebda sejbiet karċinogeniċi 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.

## Mutaġeneżi

Maribavir ma kienx mutaġeniku f'assaġġ ta' mutazzjoni batterika, u lanqas klastogeniku 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  $\geq 100$  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 minhabba zieda 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-tossicità fl-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid li sar fil-firien, kien osservat tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieh minhabba 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  $\geq 150$  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<sub>1</sub>, u l-abbiltà tagħhom li jzommu t-tqala u li jweldu frieh 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. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **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 Inkompatabiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

36 xahar.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħzinx 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 rezistenti 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 iehor**

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 GHAT-TQEGHID 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 GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI TAT-TEST

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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 jipprezenta 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- 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).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA 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 JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

LIVTENCITY

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
l-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA**

**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' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: 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 tiehu 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-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet 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, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

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

#### **1. X'inhu LIVTENCITY u għalxiex jintuza**

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 reġġet feġġet wara li ħadu mediċina antivirali oħra.

Is-CMV huwa virus li ħafna nies ikollhom mingħajr sintomi u normalment dan sempliċement jibqa' fil-ġisem mingħajr ma jikkawża l-ebda ħsara. Madankollu, jekk is-sistema immuni tiegħek tiddgħajef 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 tiehu LIVTENCITY**

##### **Tihux LIVTENCITY**

- jekk inti allergiku għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- jekk tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini:
  - ganciclovir (użat għall-immuniġġar ta' infezzjoni minn CMV)
  - valganciclovir (użat għall-immuniġġar ta' infezzjoni minn CMV)

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

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu LIVTENCITY jekk diġà qed tingħata trattament b'cyclosporine, tacrolimus, sirolimus jew everolimus (mediċini biex jiġi evitat ir-rifjut tat-trapjant).

Jistgħu jkunu mehtieġa testijiet tad-demm addizzjonali biex jiġu çčekkjati 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 adolexxenti taħt it-18-il sena. Dan għaliex LIVTENCITY ma giex ittestjat f'dan il-grupp ta' etajiet.

### **Mediċini oħra u LIVTENCITY**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt 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-ispizjar 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 "Tihux LIVTENCITY".

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

- rifabutin, rifampicin – għat-tuberkulozi (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 konvulzjonijiet (epilessija)
- efavirenz, etravirine, nevirapine - użati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV
- antaċidu (sospensjoni orali ta' idrossidu tal-aluminju u tal-manjeżju) – għal hruq ta' stonku jew indigestjoni minħabba aċidu żejjed fl-istonku
- famotidine – għal hruq ta' stonku jew indigestjoni minħabba aċidu żejjed fl-istonku
- digoxin – mediċina tal-qalb
- clarithromycin – antibijotiku
- ketoconazole u voriconazole – għal infezzjonijiet ikkawżati minn fungus
- diltiazem – mediċina tal-qalb
- dextromethorphan – mediċina għas-soghla
- warfarin – antikoagulant
- steroidi kontraċettivi orali – miżura ta' kontraċezzjoni
- midazolam – użat bħala sedattiv

Tista' titlob lit-tabib, lill-ispizjar 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 giex studjat waqt it-tqala u mhux magħruf jekk LIVTENCITY jagħmilx ħsara lit-tarbija tiegħek waqt li tkun tqila.

### **Treddigh**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

LIVTENCITY m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni.



### **LIVTENCITY fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jgifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

### **3. Kif ghandek tiehu LIVTENCITY**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tieghek. Iccekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doza rakkomandata hija ta' 400 mg darbtejn kuljum. Dan ifisser li tiehu zewg pilloli ta' LIVTENCITY 200 mg filghodu, u zewg pilloli ohra ta' 200 mg filghaxija. Tista' tiehu din il-medicina mal-ikel jew fuq stonku vojta, bhala pillola shiha jew pillola mfarrka.

#### **Jekk tiehu LIVTENCITY aktar milli suppost**

Jekk tiehu wisq LIVTENCITY, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

#### **Jekk tinsa tiehu LIVTENCITY**

Jekk taqbez doza, u jkun fadal inqas minn 3 sigħat għad-doza regolari li jmiss tieghek, aqbez id-doza minsija u kompli bl-iskeda regolari tieghek. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu LIVTENCITY**

Anke jekk thossok ahjar, tiqafx tiehu LIVTENCITY minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek. Jekk tiehu LIVTENCITY kif rakkomandat dan għandu jagħtik l-ahjar cans li teħles minn infezzjoni u/jew mard ikkawzat minn CMV.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ghejjin:

**Komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tibdil fil-mod kif jintiegħmu l-affarijiet
- thossok imdardar (nawsja)
- dijarea
- taqla' (rimettar)
- gheja

**Komuni** (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Żieda fil-livell fid-demem ta' medicini uzati biex jigi evitat ir-rifjut ta' trapjant
- ugħigh fl-istonku (addominali)
- telf ta' aptit
- ugħigh ta' ras
- telf ta' piż

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. 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 mnizzla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħžen LIVTENCITY

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

Tużax din il-medicina 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 medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini 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 (jigifieri 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 rezistenti 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 jkun fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.