

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LIVTENCITY 200 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de maribavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido convexo de forma oval, azul, com 15,5 mm, com "SHP" gravado de um lado e "620" do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LIVTENCITY é indicado para o tratamento da infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarnet em doentes adultos que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT).

Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antivíricos.

4.2 Posologia e modo de administração

LIVTENCITY deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes sujeitos a transplante de órgão sólido ou transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Posologia

A dose recomendada de LIVTENCITY é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes por dia, o que resulta numa dose diária de 800 mg, durante 8 semanas. Poderá ser necessário individualizar a duração do tratamento com base nas características clínicas de cada doente.

Coadministração com indutores de CYP3A

A coadministração de LIVTENCITY com os indutores fortes do citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina ou hipericão não é recomendada devido ao potencial de diminuição da eficácia de maribavir.

Caso não seja possível evitar a coadministração de maribavir com outros indutores do CYP3A fortes ou moderados (por ex., carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e fenitoína), a dose de maribavir deve ser aumentada para 1200 mg duas vezes por dia (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Dose em falta

Os doentes devem ser informados de que se falharem uma dose de LIVTENCITY e a dose seguinte estiver prevista num prazo de 3 horas, devem ignorar a dose em falta e prosseguir com a posologia normal. Os doentes não devem duplicar a dose seguinte nem tomar mais do que a dose prescrita.

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes com mais de 65 anos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose de LIVTENCITY em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A administração de LIVTENCITY em doentes com doença renal em fase terminal (DRFT), incluindo doentes em diálise, não foi estudada. Não é expectável que sejam necessárias precauções especiais nem ajustes da dose em doentes em diálise devido à elevada ligação de maribavir às proteínas plasmáticas (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose de LIVTENCITY em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) ou moderado (Child-Pugh Classe B). A administração de LIVTENCITY em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C) não foi estudada. Desconhece-se se a exposição a maribavir será aumentada significativamente em doentes com compromisso hepático grave. Por isso, recomenda-se precaução se LIVTENCITY for administrado a doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de LIVTENCITY em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

LIVTENCITY destina-se a ser tomado apenas por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos. O comprimido revestido por película pode ser tomado inteiro ou esmagado. O comprimido esmagado também pode ser administrado através de uma sonda nasogástrica ou orogástrica.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com ganciclovir ou valganciclovir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Falência virológica durante o tratamento e recaída após o tratamento

Pode ocorrer falência virológica durante e após o tratamento com LIVTENCITY. A recaída virológica durante o período após o tratamento ocorreu, geralmente, até 4-8 semanas após a interrupção do tratamento. Algumas mutações de substituição na pUL97 associadas à resistência ao maribavir pUL97 conferem resistência cruzada ao ganciclovir e ao valganciclovir. Os níveis de ADN de CMV devem ser monitorizados e as mutações de resistência devem ser investigadas em doentes que não respondam

ao tratamento. O tratamento deve ser interrompido se forem detetadas mutações de resistência a maribavir.

Doença por CMV com envolvimento do SNC

LIVTENCITY não foi estudado em doentes com infeção por CMV no SNC. Com base em dados não clínicos, é expectável que a penetração de maribavir no SNC seja baixa em comparação com os níveis plasmáticos (secção 5.2 e 5.3). Por isso, não se espera que LIVTENCITY seja eficaz no tratamento de infeções por CMV no SNC (por ex. meningencefalite).

Utilização com imunossupressores

LIVTENCITY tem o potencial de aumentar as concentrações de imunossupressores que sejam substratos do citocromo P450 (CYP)3A/P-gp com margens terapêuticas estreitas (incluindo tacrolimus, ciclosporina, sirolimus e everolimus). Os níveis plasmáticos destes imunossupressores devem ser monitorizados frequentemente durante o tratamento com LIVTENCITY, especialmente após o início e depois da descontinuação de LIVTENCITY e as doses devem ser ajustadas, conforme necessário (ver 4.5, 4.8 e 5.2).

Risco de reações adversas ou redução do efeito terapêutico devido a interações medicamentosas

A utilização concomitante de LIVTENCITY e determinados medicamentos pode resultar em interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente significativas, algumas das quais podem causar:

- possíveis reações adversas clinicamente significativas devido à maior exposição de medicamentos concomitantes.
- redução do efeito terapêutico de LIVTENCITY.

Consulte os passos para prevenir ou tratar estas interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente significativas na Tabela 1, incluindo recomendações de dosagem (ver secções 4.3 e 4.5).

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos no maribavir

Maribavir é primariamente metabolizado pelo CYP3A, e é esperado que os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A afetem a eliminação de maribavir (ver secção 5.2).

A coadministração de maribavir e medicamentos que são inibidores do CYP3A4 pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas de maribavir (ver secção 5.2). Contudo, não é necessário qualquer ajuste da dose quando maribavir é coadministrado com inibidores do CYP3A4.

A administração concomitante de indutores de CYP3A fortes ou moderados (como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz e hipericão) poderá provocar diminuições significativas nas concentrações de maribavir no plasma, o que pode resultar numa diminuição da eficácia. Assim, devem ser considerados medicamentos alternativos sem potencial de indução do CYP3A. A coadministração de maribavir com os indutores fortes do citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina ou hipericão não é recomendada.

Caso não seja possível evitar a coadministração de maribavir com outros indutores de CYP3A fortes ou moderados (por ex., carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e fenitoína), a dose de maribavir deve ser aumentada para 1200 mg duas vezes por dia (ver secções 4.2 e 5.2).

Efeito de maribavir noutros medicamentos

Maribavir é contraindicado com valganciclovir/ganciclovir. Maribavir pode antagonizar o efeito antivírico de ganciclovir e valganciclovir ao inibir a serina/treonina cinase UL97 do CMV humano, a qual é necessária para a ativação/fosforilação de ganciclovir e valganciclovir (ver secções 4.3 e 5.1).

Em concentrações terapêuticas, não são esperadas interações clinicamente relevantes quando maribavir é coadministrado com substratos dos CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 e 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; bomba excretora de sal biliar (BSEP); proteína de extrusão de toxinas e multifármacos (MATE)/2K; transportadores aniônicos orgânicos (OAT)1; transportadores catiónicos orgânicos (OCT)1 e OCT2; polipéptido de transporte de aniões orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3 com base em resultados de interações clínicas e *in vitro* (Tabela 1 e secção 5.2).

Maribavir atuou como indutor da enzima CYP1A2 *in vitro*. Não existem dados clínicos disponíveis para excluir um risco de interação através da indução do CYP1A2 *in vivo*. Por conseguinte, deve ser evitada a coadministração de maribavir e medicamentos que são substratos sensíveis do CYP1A2 com uma margem terapêutica estreita (por exemplo, tizanidina e teofilina) devido ao risco de falta de eficácia dos substratos da CYP1A2.

A coadministração de maribavir aumentou as concentrações plasmáticas de tacrolimus no plasma (ver Tabela 1). Se os imunossuppressores tacrolimo, ciclosporina, everolimus ou sirolimus forem coadministrados com maribavir, os seus níveis devem ser monitorizados frequentemente durante o tratamento com maribavir, especialmente após o início do tratamento e depois da descontinuação de maribavir, e a dose ajustada, se necessário (ver secção 4.4 e Tabela 1).

Maribavir inibiu o transportador P-gp *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Num estudo clínico, a coadministração de maribavir aumentou as concentrações de digoxina no plasma (ver Tabela 1). Por conseguinte, devem ser tomadas precauções durante a coadministração de maribavir e substratos sensíveis da P-gp (por exemplo, digoxina, dabigatran). As concentrações séricas de digoxina devem ser monitorizadas e a dose de digoxina pode ter de ser reduzida, conforme necessário (ver Tabela 1).

Maribavir inibiu o transportador BCRP *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Por isso, espera-se que a coadministração de maribavir com substratos sensíveis a BCRP, como a rosuvastatina, aumente a sua exposição e conduza a efeitos indesejáveis.

In vitro, maribavir inibe o OAT3, pelo que a concentração plasmática de medicamentos transportados pelo OAT3 pode aumentar (ex.: ciprofloxacina, imipenem e cilastatina).

In vitro, maribavir inibe o MATE1. Não existem dados clínicos disponíveis que permitam avaliar se a coadministração de maribavir com substratos sensíveis ao MATE1 (por ex., metformina) pode provocar interações clinicamente relevantes.

Informação geral

Se forem efetuados ajustes da dose de medicamentos concomitantes devido ao tratamento com maribavir, as doses devem ser reajustadas quando o tratamento com maribavir estiver concluído. A Tabela 1 apresenta uma lista das interações medicamentosas determinadas ou potencialmente significativas em termos clínicos. As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com maribavir ou são interações medicamentosas previstas que podem ocorrer com maribavir (ver secções 4.4 e 5.2).

Tabela 1: Interações e recomendações de dose com outros medicamentos.

Medicamento por área terapêutica	Efeito na razão de média geométrica (IC de 90%) (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativamente à coadministração com maribavir
Agentes redutores de ácido		
antiácido (suspensão oral de hidróxido de magnésio e alumínio) (20 ml dose única, maribavir 100 mg dose única)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83, 0,96) C _{máx} 0,84 (0,75, 0,94)	Nenhum ajuste da dose necessário.
famotidina	Interação não estudada. Esperado: ↔ maribavir	Nenhum ajuste da dose necessário.
pantoprazol	Interação não estudada. Esperado: ↔ maribavir	Nenhum ajuste da dose necessário.
omeprazol	↔ maribavir ↑ razão de concentração plasmática omeprazol/5-hidroxiomeprazol 1,71 (1,51, 1,92) em 2 horas após a dose (inibição de CYP2C19)	Nenhum ajuste da dose necessário.
Antiarrítmicos		
digoxina (0,5 mg dose única, 400 mg duas vezes por dia de maribavir)	↔ digoxina AUC 1,21 (1,10, 1,32) C _{máx} 1,25 (1,13, 1,38) (inibição da P-gp)	Devem ser tomadas precauções em caso de coadministração de maribavir e digoxina. Monitorize as concentrações séricas de digoxina. Pode ser necessário reduzir a dose de substratos sensíveis da P-gp como a digoxina quando coadministrados com maribavir.
Antibióticos		
claritromicina	Interação não estudada. Esperado: ↑ maribavir (inibição de CYP3A)	Nenhum ajuste da dose necessário.
Anticonvulsivantes		
carbamazepina fenobarbital fenitoína	Interação não estudada. Esperado: ↓ maribavir (indução de CYP3A)	É recomendado um ajuste da dose de maribavir para 1200 mg duas vezes por dia em caso de coadministração com estes anticonvulsivantes.
Antifúngicos		
cetoconazol (400 mg dose única, maribavir 400 mg dose única)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44, 1,63) C _{máx} 1,10 (1,01, 1,19) (inibição de CYP3A e P-gp)	Nenhum ajuste da dose necessário.
voriconazol (200 mg duas vezes por dia, maribavir 400 mg duas vezes por dia)	Esperado: ↑ maribavir (inibição de CYP3A) ↔ voriconazol AUC 0,93 (0,83, 1,05) C _{máx} 1,00 (0,87, 1,15) (inibição de CYP2C19)	Nenhum ajuste da dose necessário.

Medicamento por área terapêutica	Efeito na razão de média geométrica (IC de 90%) (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativamente à coadministração com maribavir
Anti-hipertensivos		
diltiazem	Interação não estudada. Esperado: ↑ maribavir (inibição de CYP3A)	Nenhum ajuste da dose necessário.
Antimicobacterianos		
rifabutina	Interação não estudada. Esperado: ↓ maribavir (indução de CYP3A)	A coadministração de maribavir e rifabutina não é recomendada devido ao potencial de diminuição da eficácia de maribavir.
rifampicina (600 mg uma vez por dia, maribavir 400 mg duas vezes por dia)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36, 0,44) C _{máx} 0,61 (0,52, 0,72) C _{mín} 0,18 (0,14, 0,25) (indução de CYP3A e CYP1A2)	A coadministração de maribavir e rifampina não é recomendada devido ao potencial de diminuição da eficácia de maribavir.
Antitússicos		
dextrometorfane (30 mg dose única, maribavir 400 mg duas vezes por dia)	↔ dextroorfane AUC 0,97 (0,94, 1,00) C _{máx} 0,94 (0,88, 1,01) (inibição de CYP2D6)	Nenhum ajuste da dose necessário.
Estimulantes do SNC		
Produtos à base de plantas		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. Esperado: ↓ maribavir (indução de CYP3A)	A coadministração de maribavir e hipericão não é recomendada devido ao potencial de diminuição da eficácia de maribavir.
Agentes antivíricos do VIH		
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase inversa		
Efavirenz Etravirina Nevirapina	Interação não estudada. Esperado: ↓ maribavir (indução de CYP3A)	É recomendado um ajuste da dose de maribavir para 1200 mg duas vezes por dia em caso de coadministração com estes inibidores não nucleosídeos da transcriptase inversa.
Inibidores nucleosídeos de transcriptase inversa		
Tenofovir disoproxil Tenofovir alafenamida Abacavir Lamivudina Emtricitabina	Interação não estudada. Esperado: ↔ maribavir ↔ inibidores nucleosídeos da transcriptase inversa	Nenhum ajuste da dose necessário.
Inibidores de protease		
Inibidores de protease potenciados por ritonavir (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interação não estudada. Esperado: ↑ maribavir (inibição de CYP3A)	Nenhum ajuste da dose necessário.
Inibidores de transferência da cadeia de integrase		
dolutegravir	Interação não estudada. Esperado: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Nenhum ajuste da dose necessário.

Medicamento por área terapêutica	Efeito na razão de média geométrica (IC de 90%) (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativamente à coadministração com maribavir
Inibidores de redutase da HMG-CoA		
atorvastatina fluvastatina sinvastatina	Interação não estudada. Esperado: ↑ Inibidores de redutase da HMG-CoA (Inibição de BCRP)	Nenhum ajuste da dose necessário.
rosuvastatina ^a	Interação não estudada. Esperado: ↑ rosuvastatina (Inibição de BCRP)	O doente deve ser monitorizado atentamente quanto a eventos relacionados com rosuvastatina, especialmente a ocorrência de miopatia e rabdomiólise.
Imunossuppressores		
ciclosporina ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interação não estudada. Esperado: ↑ ciclosporina, everolimus, sirolimus (inibição de CYP3A/P-gp)	Monitorize frequentemente os níveis de ciclosporina, everolimus e sirolimus, especialmente após o início e depois da descontinuação de maribavir e ajuste a dose, se necessário.
tacrolimus ^a	↑ tacrolimus AUC 1,51 (1,39, 1,65) C _{máx} 1,38 (1,20, 1,57) C _{mín} 1,57 (1,41, 1,74) (inibição de CYP3A/P-gp)	Monitorize frequentemente os níveis de tacrolimus, especialmente após o início e depois da descontinuação de maribavir e ajuste a dose, se necessário.
Anticoagulantes orais		
varfarina (10 mg dose única, maribavir 400 mg duas vezes por dia)	↔ S-varfarina AUC 1,01 (0,95, 1,07) (inibição de CYP2C9)	Nenhum ajuste da dose necessário.
Contracetivos orais		
esteróides contracetivos orais de atuação sistémica	Interação não estudada. Esperado: ↔ esteroides contracetivos orais (inibição de CYP3A)	Nenhum ajuste da dose necessário.
Sedativos		
midazolam (0,075 mg/kg dose única, maribavir 400 mg duas vezes por dia durante 7 dias)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79, 1,00) C _{máx} 0,82 (0,70, 0,96)	Nenhum ajuste da dose necessário.

↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração

IC = Intervalo de confiança

*AUC_{0-∞} para dose única, AUC₀₋₁₂ para duas vezes por dia.

Nota: a tabela não é exaustiva, mas contém exemplos de interações clinicamente relevantes.

^a Consulte a respetiva informação de prescrição.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de maribavir em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). LIVTENCITY

não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Não se espera que maribavir afete as concentrações plasmáticas de esteroides contraceptivos orais de atuação sistêmica (ver secção 4.5).

Amamentação

Desconhece-se se maribavir ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com LIVTENCITY.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em humanos com LIVTENCITY. Não foram observados efeitos na fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos num estudo combinado de fertilidade e desenvolvimento embrionário e fetal; no entanto, foi observada uma diminuição na velocidade em linha reta do esperma a doses ≥ 100 mg/kg/dia (que se estima ser < 1 vez a exposição humana à dose recomendada para humanos [RHD]). Não se registaram efeitos nos órgãos reprodutivos de machos ou fêmeas em estudos não clínicos realizados em ratos e macacos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

LIVTENCITY não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os acontecimentos adversos foram recolhidos durante a fase de tratamento e a fase de seguimento até à semana 20 do estudo de fase 3 (ver secção 5.1). A exposição média (SD) para LIVTENCITY foi de 48,6 (13,82) dias com um máximo de 60 dias. As reações adversas comunicadas mais frequentemente e que ocorreram em, pelo menos, 10% dos indivíduos no grupo de LIVTENCITY foram: alteração do paladar (46%), náuseas (21%), diarreia (19%), vômitos (14%) e fadiga (12%). As reações adversas graves comunicadas mais frequentemente foram diarreia (2%) e náuseas, perda de peso, fadiga, aumento do nível de medicamento imunossupressor e vômitos (que ocorreram todas em $< 1\%$).

Tabela de reações adversas

As reações adversas são apresentadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) ou muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2: Reações adversas identificadas com LIVTENCITY

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Alteração do paladar*
	Frequentes	Cefaleia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas, vômitos
	Frequentes	Dor no abdómen superior
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
	Frequentes	Diminuição do apetite
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento do nível de medicamento imunossupressor*, perda de peso

Descrição de reações adversas selecionadas*

Alteração do paladar

A alteração do paladar (que inclui os termos preferidos comunicados de ageusia, disgeusia, hipogeusia e perturbação do paladar) ocorreu em 46% dos doentes tratados com LIVTENCITY. Estes acontecimentos raramente resultaram na descontinuação de LIVTENCITY (0,9%) e, para a maioria dos doentes, foram resolvidos enquanto os doentes permaneceram na terapêutica (37%) ou numa mediana de 7 dias (estimativa de Kaplan-Meier, IC de 95%: 4-8 dias) após a descontinuação do tratamento.

Aumento das concentrações plasmáticas de imunossupressores

O aumento da concentração de fármacos imunossupressores (que inclui os termos preferidos de concentração de fármacos imunossupressores aumentada e concentração de fármacos aumentada) ocorreu em 9% dos doentes tratados com LIVTENCITY. LIVTENCITY tem o potencial de aumentar as concentrações de fármacos imunossupressores que sejam substratos do citocromo CYP3A e/ou da P-gp com janelas terapêuticas estreitas (incluindo tacrolimus, ciclosporina, sirolimus e everolimus). (Ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

No estudo 303, ocorreu uma sobredosagem acidental de uma dose única adicional num indivíduo tratado com LIVTENCITY no dia 13 (dose diária total de 1200 mg). Não foram comunicadas reações adversas.

No estudo 202, 40 indivíduos foram expostos a doses de 800 mg duas vezes por dia e 40 indivíduos foram expostos a 1200 mg duas vezes por dia durante uma média de aproximadamente 90 dias. No estudo 203, 40 indivíduos foram expostos a doses de 800 mg duas vezes por dia e 39 indivíduos foram expostos a 1200 mg duas vezes por dia durante uma média de aproximadamente 177 dias. Não se registaram diferenças visíveis no perfil de segurança em nenhum dos estudos em comparação com o grupo de 400 mg duas vezes por dia no estudo 303 em que os doentes receberam maribavir durante, no máximo, 60 dias.

Não há nenhum antídoto específico conhecido para maribavir. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto a reações adversas e que seja aplicado o tratamento sintomático adequado. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas de maribavir, é pouco provável que a diálise reduza significativamente a concentração de maribavir no plasma.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para utilização sistémica, antivíricos de ação direta, código ATC: J05AX10.

Mecanismo de ação

Maribavir é um inibidor competitivo da proteína cinase UL97. A inibição de UL97 ocorre na fase de replicação do ADN viral, inibindo a serina/trionina cinase UL97 ao inibir de forma competitiva a ligação da ATP ao local de ligação da cinase do ATP, sem afetar o processo de maturação do concatêmero, abolindo a fosfotransferase que inibe a replicação e maturação do ADN do CMV, a encapsidação do AND do CMV e a saída nuclear de AND de CMV.

Atividade antivírica

Maribavir inibiu a replicação do CMV humano na redução de produção do vírus, hibridização de ADN e ensaios de redução de placas em linhas celulares de fibroblastos pulmonares humanos (MRC-5), células renais embrionárias humanas (HEK) e células de fibroblasto de prepúcio humano (MRHF). Os valores de EC₅₀ variaram entre 0,03 e 2,2 µM, consoante a linha celular e o endpoint do ensaio. A atividade antivírica de cultura celular de maribavir também foi avaliada em relação a isolados clínicos de CMV. Os valores medianos de EC₅₀ foram 0,1 µM (n=10, intervalo 0,03-0,13 µM) e 0,28 µM (n=10, intervalo 0,12-0,56 µM) utilizando ensaios de hibridização de ADN e de redução da placa, respetivamente. Não se observaram diferenças significativas nos valores de EC₅₀ nos quatro genótipos de glicoproteína B do CMV humano (N = 2, 1, 4 e 1 para gB1, gB2, gB3 e gB4, respetivamente).

Atividade antivírica de combinação

Quando maribavir foi testado em combinação *in vitro* com outros compostos antivíricos, observou-se um forte antagonismo com ganciclovir.

Não se observou qualquer antagonismo em combinação com cidofovir, foscarnet e letermovir.

Resistência vírica

Em culturas celulares

Maribavir não afeta a polimerase do ADN codificada pela UL54 que, com determinadas mutações presentes, confere resistência a ganciclovir/valganciclovir, foscarnet e/ou cidofovir. Foram identificadas mutações que conferiam resistência a maribavir no gene UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L e Y617del. Estas mutações conferem resistência que varia entre um aumento de 3,5 vezes e > 200 vezes nos valores de EC₅₀. As variantes no gene UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC e 301311del) conferiram apenas resistência ligeira a maribavir (aumento < 5 vezes no EC₅₀), enquanto a L335P conferiu uma resistência elevada a maribavir.

Em estudos clínicos

No estudo 202 de fase 2 e no estudo 203 de avaliação de maribavir em 279 recetores de HSCT ou SOT, os dados de genotipagem da pUL97 pós-tratamento de 23 de 29 doentes que alcançaram inicialmente eliminação de virémia e, posteriormente, tiveram infeção por CMV recorrente enquanto tomavam maribavir demonstraram 17 doentes com mutações T409M ou H411Y e 6 doentes com mutação C480F. Entre os 25 doentes que não responderam a > 14 dias de terapêutica de maribavir, 9 tinham mutações T409M ou H411Y e 5 doentes tinham mutação C480F. Foi realizada genotipagem adicional da pUL97 em 39 doentes no estudo 202 e 43 doentes no estudo 203. A única substituição de aminoácidos associada a resistência na pUL27 que não foi detetada na situação basal foi G344D. A análise fenotípica dos recombinantes pUL27 e pUL97 demonstrou que as mutações de pUL97 T409M, H411Y e C480F conferiram aumentos de 78 vezes, 15 vezes e 224 vezes, respetivamente, do EC₅₀ de maribavir em comparação com a estirpe de tipo selvagem, enquanto a mutação de pUL27 G344D não demonstrou qualquer diferença no EC₅₀ de maribavir em comparação com a estirpe de tipo selvagem.

No estudo 303 de fase 3 de avaliação de maribavir em doentes com resistência fenotípica a valganciclovir/ganciclovir, foi realizada a análise da sequência de ADN de todas as regiões de

codificação da pUL97 e pUL27 em 134 sequências emparelhadas de doentes tratados com maribavir. As substituições de pUL97 decorrentes do tratamento de F342Y (4,5 vezes), T409M (78 vezes), H411L/N/Y (69-, 9- e 12 vezes, respetivamente) e/ou C480F (224 vezes) foram detetadas em 60 indivíduos e estavam associadas a uma ausência de resposta (47 indivíduos apresentavam insucesso no tratamento e 13 indivíduos eram reincidentes). Um indivíduo com a substituição L193F na pUL27 L193F (2,6 vezes de redução da suscetibilidade ao maribavir) na situação basal não cumpria o endpoint principal. Além disso, as mutações seguintes estavam associadas a uma ausência de resposta; F342Y+T409M+H411N (78 vezes), C480F+H411L+H411Y (224 vezes), F342Y+H411Y (56 vezes), T409M+C480F (224 vezes) e H411Y+C480F (224 vezes).

Resistência cruzada

Foi observada resistência cruzada entre maribavir e ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV) em culturas celulares e em estudos clínicos. No estudo 303 de fase 3, um total de 44 doentes no braço de maribavir registou substituições associadas à resistência (RAS) emergente ao tratamento ao tratamento atribuído pelo investigador (IAT). Destes, 24 indivíduos registaram RAS emergente do tratamento a C480F ou F342Y, ambos com resistência cruzada ao ganciclovir/valganciclovir e maribavir. Destes 24 doentes, 1 (4%) cumpriu o endpoint principal. Em geral, apenas oito destes 44 doentes alcançaram o endpoint principal.

As substituições de F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L e Y617del na pUL97 associadas à resistência a vGCV/GCV reduziram a suscetibilidade a maribavir > 4,5 vezes. Outras vias de resistência a vGCV/GCV não foram avaliadas quanto a resistência cruzada a maribavir. As substituições de polimerase de ADN pUL54 que conferiam resistência a vGCV/GCV, cidofovir ou foscarnet permaneceram suscetíveis a maribavir.

As substituições F342Y e C480F na pUL97 são substituições associadas a resistência decorrentes do tratamento com maribavir que conferem > 1,5 vezes de redução de suscetibilidade a vGCV/GCV, uma redução associada à resistência fenotípica a vGCV/GCV. A significância clínica desta resistência cruzada a vGCV/GCV para estas substituições não foi determinada. Os vírus resistentes a maribavir permaneceram suscetíveis a cidofovir e foscarnet. Adicionalmente, não existem relatórios de quaisquer substituições na pUL27 associadas a resistência a maribavir avaliadas quanto a resistência cruzada a vGCV/GCV, cidofovir ou foscarnet. Dada a falta de substituições associadas a resistência para estes medicamentos que mapeiam a pUL27, não se espera resistência cruzada a maribavir para substituições na pUL27.

Eficácia clínica

Um estudo de fase 3 de superioridade, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, controlado por ativo (estudo SHP620-303) avaliou a eficácia e a segurança do tratamento com LIVTENCITY em comparação com o tratamento atribuído pelo investigador (IAT) em 352 recetores de HSCT e SOT com infeções por CMV que foram refratárias ao tratamento com ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir, incluindo infeções por CMV com ou sem resistência confirmada a 1 ou mais agentes anti-CMV. A infeção por CMV refratária foi definida como falha documentada em alcançar uma diminuição > 1 log₁₀ no nível do ADN do CMV em sangue total ou plasma após um período de tratamento de 14 dias ou superior com ganciclovir intravenoso/valganciclovir oral, foscarnet intravenoso ou cidofovir intravenoso. Esta definição foi aplicada à infeção por CMV atual e ao agente anti-CMV administrado mais recentemente.

Os doentes foram estratificados por tipo de transplante (HSCT ou SOT) e níveis de ADN de CMV no screening e posteriormente aleatorizados numa razão 2:1 para receber LIVTENCITY 400 mg duas vezes por dia ou IAT (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir) durante um período de tratamento de 8 semanas e uma fase de seguimento de 12 semanas.

A idade média dos indivíduos do ensaio era de 53 anos e a maioria dos indivíduos era do sexo masculino (61%), caucasiana (76%) e não hispânica ou latina (83%), com distribuições semelhantes

nos dois braços de tratamento. As características da doença na situação basal são resumidas na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Resumo das características basais da doença na situação basal da população do estudo 303.

Característica^a	IAT (N=117)	LIVTENCITY 400 mg duas vezes por dia (N=235)
Tratamento IAT antes da aleatorização, n (%)^b		
Ganciclovir/valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
Tratamento IAT depois da aleatorização, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	n/a
Ganciclovir/valganciclovir	56 (48)	n/a
Cidofovir	6 (5)	n/a
Foscarnet + ganciclovir/valganciclovir	7 (6)	n/a
Tipo de transplante, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Rim ^d	32 (46)	74 (52)
Pulmão ^d	22 (32)	40 (28)
Coração ^d	9 (13)	14 (10)
Múltiplo ^d	5 (7)	5 (4)
Fígado ^d	1 (1)	6 (4)
Pâncreas ^d	0	2 (1)
Intestino ^d	0	1 (1)
Categoria de níveis de ADN de CMV conforme comunicado pelo laboratório central, n (%)^e		
Elevado	7 (6)	14 (6)
Intermédio	25 (21)	68 (29)
Baixo	85 (73)	153 (65)
Infeção por CMV sintomática na avaliação basal^f		
Não	109 (93)	214 (91)
Sim ^f	8 (7)	21 (9)
Síndrome de CMV (SOT apenas), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Doença tecidular invasiva, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV=citomegalovírus, ADN=ácido desoxirribonucleico, HSCT=transplante de células estaminais hematopoiéticas, IAT=tratamento anti-CMV atribuído pelo investigador, max=máximo, min=mínimo, N=número de doentes, SOT=transplante de órgão sólido.

^a Situação basal definiu-se como o último valor à data ou antes da primeira dose do tratamento atribuído do estudo ou à data de aleatorização dos doentes que não receberam o tratamento atribuído do estudo.

^b As percentagens são baseadas no número de indivíduos no conjunto aleatorizado em cada coluna. Agente anti-CMV mais recente, utilizado para confirmar critérios de elegibilidade refratários.

^c O transplante mais recente.

^d As percentagens são baseadas no número de doentes na categoria.

^e A carga viral foi definida para análise pelos resultados do laboratório central relativamente a qPCR do ADN do CMV no plasma elevados ($\geq 91\ 000$ UI/ml), intermédios (≥ 9100 e $< 91\ 000$ UI/ml) e baixos (< 9100 UI/ml).

^f Confirmado pela comissão de adjudicação de endpoints (EAC).

^g Os doentes podiam ter síndrome de CMV e doença tecidular invasiva.

O endpoint de eficácia principal foi a eliminação confirmada da viremia do CMV (concentração de ADN do CMV no plasma abaixo do limite inferior de quantificação ($< \text{LLOQ}$; ou seja, < 137 UI/ml)) à semana 8, independentemente de o tratamento atribuído do estudo ter sido descontinuado antes do final das 8 semanas de tratamento estipuladas. O endpoint secundário chave foi a eliminação da

virémia do CMV e controlo dos sintomas de infeção por CMV à semana 8 com manutenção deste efeito de tratamento até à semana 16 do estudo. O controlo de sintomas de infeção por CMV foi definido como a resolução ou melhoria de doença tecidular invasiva ou síndrome de CMV para doentes assintomáticos na avaliação basal, ou sem novos sintomas para doentes que eram assintomáticos na situação basal.

Para o endpoint principal, LIVTENCITY foi superior a IAT (56% vs. 24%, respetivamente, $p < 0,001$). Para o endpoint secundário chave, 19% vs. 10% alcançaram eliminação de virémia de CMV e controlo dos sintomas de infeção por CMV no grupo de LIVTENCITY e IAT, respetivamente ($p=0,013$) (ver Tabela 4).

Tabela 4: Análise dos endpoints de eficácia principal e secundário chave (conjunto aleatorizado) no estudo 303

	IAT (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg duas vezes por dia (N=235) n (%)
Endpoint principal: Resposta de eliminação de virémia do CMV à semana 8		
Geral		
Responsivos	28 (24)	131 (56)
Diferença ajustada em proporção de participantes (IC de 95%) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
Valor-p: ajustado ^a		< 0,001
Endpoint secundário chave: Atingir eliminação da virémia do CMV e controlo de sintomas de infeção por CMV^b à semana 8, com manutenção até à semana 16^b		
Geral		
Responsivos	12 (10)	44 (19)
Diferença ajustada em proporção de participantes (IC de 95%) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
Valor-p: Ajustado ^a		0,013

IC=intervalo de confiança; CMV=citomegalovírus; HSCT=transplante de células estaminais hematopoiéticas; IAT=tratamento anti-CMV atribuído pelo investigador; N=número de doentes; SOT=transplante de órgão sólido.

^a Foi utilizada a abordagem de média ponderada de Cochran-Mantel-Haenszel para a diferença ajustada em proporção (maribavir-IAT), o IC de 95% correspondente e o valor-p após ajuste quanto ao tipo de transplante e concentração de ADN de CMV no plasma.

O controlo do sintoma de infeção por CMV foi definido como a resolução ou melhoria de doença tecidular invasiva ou síndrome de CMV para doentes assintomáticos na avaliação basal, ou sem novos sintomas para doentes que eram assintomáticos na avaliação basal.

O efeito do tratamento foi consistente no tipo de transplante, grupo etário e presença de síndrome/doença por CMV na avaliação basal. Todavia, LIVTENCITY foi menos eficaz nos indivíduos com níveis aumentados de ADN de CMV ($\geq 50\ 000$ IU/ml) e em doentes com ausência de resistência genotípica (ver tabela 5).

Tabela 5: Percentagem de inquiridos por subgrupo no estudo 303

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg duas vezes por dia (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Tipo de transplante				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Carga viral basal de ADN do CMV de referência				
Baixa	21/85	25	95/153	62
Intermédia/Alta	7/32	22	36/82	44
Resistência genotípica a outros agentes anti-CMV				
Sim	14/69	20	76/121	63
Não	11/34	32	42/96	44
Síndrome-doença CMV na avaliação basal				
Sim	1/8	13	10/21	48
Não	27/109	25	121/214	57
Grupo etário				
18 a 44 anos	8/32	25	28/55	51
45 a 64 anos	19/69	28	71/126	56
≥ 65 anos	1/16	6	32/54	59

CMV=citomegalovírus, ADN=ácido desoxirribonucleico, HSCT=transplante de células estaminais hematopoiéticas, SOT=transplante de órgão sólido.

Recorrência

O endpoint secundário de recorrência de virémia por CMV foi comunicado em 57% dos doentes tratados com maribavir e em 34% dos doentes tratados com o IAT. Destes, 18% no grupo de maribavir registaram recorrência de virémia por CMV durante o tratamento, em comparação com 12% no grupo do IAT. A recorrência de virémia por CMV durante o seguimento foi observada em 39% dos doentes no grupo de maribavir e em 22% dos doentes no grupo do IAT.

Mortalidade geral: A mortalidade por todas as causas foi avaliada para todo o período do estudo. Uma percentagem semelhante de indivíduos em cada grupo de tratamento morreu durante o ensaio (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com LIVTENCITY em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento de infeção por citomegalovírus (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A atividade farmacológica de maribavir deve-se ao medicamento principal. A farmacocinética de maribavir foi caracterizada após a administração oral em indivíduos saudáveis e doentes transplantados. A exposição a maribavir aumentou de forma aproximadamente proporcional à dose. Em indivíduos saudáveis, os valores estáveis de média geométrica de AUC_{0-t} , $C_{m\acute{a}x}$ e $C_{m\acute{i}n}$ eram $101\ \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $16,4\ \mu\text{g/ml}$ e $2,89\ \mu\text{g/ml}$, respetivamente, após doses de maribavir de 400 mg duas vezes por dia por via oral.

Em recetores de transplante, a exposição estável a maribavir após a administração oral de doses de 400 mg duas vezes por dia é apresentada abaixo, com base numa análise farmacocinética da população. A estabilidade foi alcançada em 2 dias, com uma razão de acumulação de 1,47 para AUC e 1,37 para C_{max} . A variabilidade intraindividual (< 22%) e a variabilidade interindividual (< 37%) nos parâmetros de FC de maribavir são baixas a moderadas.

Tabela 6: Propriedades farmacocinéticas de maribavir em recetores de transplantes com base numa análise farmacocinética da população

Parâmetro GM (% CV)	AUC _{0-tau} µg*h/ml	C _{máx} µg/ml	C _{mín} µg/ml
Maribavir 400 mg duas vezes por dia	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
GM: Média geométrica, % CV: Coeficiente geométrico de variação			

Absorção

Maribavir foi absorvido rapidamente com concentrações de pico no plasma a ocorrerem 1,0 a 3,0 horas após a dose. A exposição a maribavir não é afetada pelo esmagamento do comprimido, pela administração do comprimido desfeito através de sondas nasogástricas (NG)/orogástricas ou coadministração com inibidores da bomba de prótons (PPI), antagonistas do recetor da histamina H₂ (bloqueadores de H₂) ou antiácidos.

Efeito dos alimentos

Em indivíduos saudáveis, a administração oral de uma dose única de 400 mg de maribavir com uma refeição com elevado teor calórico e de gordura não teve efeito na exposição geral (AUC) e resultou numa diminuição de 28% na $C_{máx}$ de maribavir, o que não foi considerado clinicamente relevante.

Distribuição

Com base nas análises farmacocinéticas da população, estima-se que o volume estável aparente de distribuição seja de 24,9 l.

A ligação *in vitro* de maribavir às proteínas no plasma humano foi de 98,0% no intervalo de concentração de 0,05-200 µg/ml. A ligação de maribavir a proteínas *ex vivo* (98,5%-99,0%) foi consistente com os dados *in vitro*, sem diferença aparente observada entre indivíduos saudáveis, indivíduos com compromisso hepático (moderado) ou renal (ligeiro, moderado ou grave), doentes portadores de vírus da imunodeficiência humana ou doentes transplantados.

Maribavir pode atravessar a barreira hemato-encefálica em humanos mas espera-se que a penetração do SNC seja baixa em comparação com os níveis plasmáticos (secção 4.4 e 5.3).

Os dados *in vitro* indicam que maribavir é um substrato de transportadores da glicoproteína-P (P-gp), proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) e transportador de cationes orgânicos 1 (OCT1). As alterações nas concentrações plasmáticas de maribavir devido à inibição de P-gp/BCRP/OCT1 não foram clinicamente relevantes.

Biotransformação

Maribavir é primariamente eliminado pelo metabolismo hepático através do CYP3A4 (estimativa de fração metabolizada pela via metabólica principal de, pelo menos 35%), com contribuição secundária do CYP1A2 (estimativa de fração metabolizada não superior a 25%). O metabolito principal de maribavir é formado por N-desalquilação da fração do isopropilo e é considerado farmacologicamente inativo. A razão metabólica para este metabolito principal no plasma foi de 0,15-0,20. Estão envolvidas várias enzimas UGT, nomeadamente UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 e possivelmente UGT1A9, na glucuronidação de maribavir em humanos. No entanto, a contribuição de glucuronidação para a eliminação de maribavir é baixa com base em dados *in vitro*.

Com base em estudos *in vitro*, o metabolismo de maribavir não é mediado por CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 ou UGT2B15.

Eliminação

A semivida de eliminação e a eliminação oral de maribavir são estimadas em 4,3 horas e 2,67 l/h, respetivamente, em doentes transplantados. Após a administração oral de dose única de [¹⁴C]-maribavir, aproximadamente 61% e 14% da radioatividade foram recuperados na urina e nas fezes, respetivamente, principalmente na forma de metabolito principal e inativo. A excreção urinária de maribavir inalterado é mínima.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo de compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (eliminação de creatinina medida entre 12 e 70 ml/min) nos parâmetros de FC totais de maribavir após uma dose única de 400 mg de maribavir. A diferença nos parâmetros de FC de maribavir entre indivíduos com compromisso renal ligeiro/moderado ou grave e indivíduos com função renal normal foi < 9%. Uma vez que maribavir se liga altamente às proteínas do plasma, é pouco provável que maribavir seja significativamente removido por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Compromisso hepático

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo de compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B, pontuação de 7-9) nos parâmetros de FC de maribavir total ou não ligado após uma dose única de 200 mg de maribavir. Em comparação com os indivíduos de controlo saudáveis, a AUC e a C_{máx} foram 26% e 35% superiores, respetivamente, em doentes com compromisso hepático moderado. Desconhece-se se a exposição a maribavir será aumentada em doentes com compromisso hepático grave.

Idade, género, raça, etnia e peso

A idade (18-79 anos), o género, a raça (caucasiano, negro, asiático ou outros), a etnia (hispanico/latino ou não hispanico/latino) e o peso corporal (36 a 141 kg) não tiveram um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de maribavir com base na análise FC da população.

Tipos de transplante

Os tipos de transplante (HSCT vs. SOT) ou entre tipos de SOT (fígado, pulmão, rim ou coração) ou a presença de doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) gastrointestinal (GI) de enxerto versus hospedeiro (GvHD) não tiveram um impacto clinicamente significativo na FC de maribavir.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Geral

Foi registada anemia regenerativa e hiperplasia das células da mucosa no trato intestinal, observada com desidratação, em ratos e macacos, juntamente com observações clínicas de fezes moles a líquidas e alterações dos eletrólitos (em macacos apenas). Não foi estabelecido um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) em macacos e foi < 100 mg/kg/dia, que é aproximadamente 0,25 a exposição humana à dose recomendada para humanos (RHD). Em ratos, o NOAEL foi de 25 mg/kg/dia, a que as exposições foram de 0,05 e 0,1 vezes a exposição humana à RHD em machos e fêmeas, respetivamente.

Maribavir não demonstrou fototoxicidade *in vitro*, pelo que o potencial de fototoxicidade em humanos é considerado improvável.

Maribavir foi detetado em níveis baixos no plexo coroide de ratos e no cérebro e líquido cefalorraquidiano de macacos (ver secção 4.4 e 5.2).

Carcinogénese

Não foi identificado qualquer potencial carcinogénico em ratos até 100 mg/kg/dia, concentração à qual as exposições em machos e fêmeas foram 0,2 e 0,36 vezes, respetivamente, da exposição humana à RHD. Em ratinhos machos, uma elevação equívoca na incidência de hemangioma, hemangiosarcoma e hemangioma/hemangiosarcoma combinados em vários tecidos a 150 mg/kg/dia é de relevância incerta em termos da sua tradução para o risco humano, dada a ausência de efeito em ratinhos fêmea ou em ratos após 104 semanas de administração, ausência de efeitos proliferativos neoplásicos em ratinhos macho e fêmea após 13 semanas de administração, o pacote de genotoxicidade negativa e a diferença na duração de administração em humanos. Não houve resultados carcinogénicos à dose inferior seguinte de 75 mg/kg/dia, que é de aproximadamente 0,35 e 0,25 nos machos e fêmeas, respetivamente, da exposição humana à RHD.

Mutagénese

Maribavir não foi mutagénico num ensaio de mutação bacteriana, nem clastogénico no ensaio micronucleico de medula óssea. Em ensaios de linfoma de ratos, maribavir demonstrou potencial mutagénico na ausência de ativação metabólica e os resultados foram equívocos na presença de ativação metabólica. De um modo geral, o peso das evidências indica que maribavir não apresenta potencial genotóxico.

Reprodução

Fertilidade

No estudo combinado de fertilidade e desenvolvimento embrionário e fetal, não houve efeitos de maribavir na fertilidade. No entanto, em ratos macho, foram observadas diminuições na velocidade em linha reta do esperma a doses ≥ 100 mg/kg/dia (que se estima ser inferior à exposição humana à RHD), mas sem qualquer impacto na fertilidade masculina.

Desenvolvimento pré-natal e pós-natal

Num estudo combinado de fertilidade e desenvolvimento embrionário e fetal, maribavir não foi teratogénico e não teve efeito no crescimento ou desenvolvimento embrionário e fetal em doses até 400 mg/kg/dia. Foi observada uma diminuição no número de fetos viáveis devido ao aumento de reabsorções precoces e perdas pós-implantação em fêmeas em todas as doses de maribavir testadas, que também demonstraram materna. A dose mais baixa correspondeu a aproximadamente metade da exposição humana à RHD. No estudo de toxicidade do desenvolvimento pré e pós-natal realizado em ratos, foram observadas diminuição da sobrevivência da cria devido a cuidados maternos insuficientes e redução do aumento de peso corporal associado a um atraso nas metas de desenvolvimento (pavilhão auricular, abrir os olhos e separação prepucial) em doses de maribavir ≥ 150 mg/kg/dia. O desenvolvimento pós-natal não foi afetado a 50 mg/kg/dia. A fertilidade e o desempenho de acasalamento da geração F₁, bem como a sua capacidade de manter uma gestação e dar à luz uma cria viva, não foram afetados até 400 mg/kg/dia.

Em coelhos, maribavir não foi teratogénico a doses até 100 mg/kg/dia (aproximadamente 0,45 vezes a exposição humana à RHD).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460(i))
Glicolato de amido sódico
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)
Macrogol (polietilenoglicol) (E1521)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Laca de alumínio FCF azul brilhante (UE) (E133)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

36 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de elevada densidade (HDPE) com tampa com fecho de segurança para crianças.

Tamanhos de embalagem de 28, 56 ou 112 (2 frascos de 56) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de novembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LIVTENCITY 200 mg comprimidos revestidos por película
maribavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de maribavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

112 comprimidos revestidos por película (2 frascos de 56)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1672/001 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1672/002 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1672/003 112 comprimidos revestidos por película (2 frascos de 56)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LIVTENCITY

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LIVTENCITY 200 mg comprimidos revestidos por película
maribavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de maribavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1672/001 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1672/002 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1672/003 112 comprimidos revestidos por película (2 frascos de 56)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

LIVTENCITY 200 mg comprimidos revestidos por película maribavir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é LIVTENCITY e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar LIVTENCITY
3. Como tomar LIVTENCITY
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar LIVTENCITY
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LIVTENCITY e para que é utilizado

LIVTENCITY é um medicamento antivírico que contém a substância ativa maribavir.

É um medicamento utilizado para tratar adultos que receberam um transplante de órgão ou medula óssea e desenvolveram uma infeção por CMV ("citomegalovírus") que não desapareceu ou que voltou após ter tomado outro medicamento antivírico.

O CMV é um vírus que muitas pessoas têm sem sintomas e, normalmente, permanece no organismo sem causar qualquer lesão. No entanto, se o seu sistema imunitário estiver enfraquecido depois de um transplante de órgão ou medula óssea, poderá ter um risco acrescido de ficar doente com CMV.

2. O que precisa de saber antes de tomar LIVTENCITY

Não tome LIVTENCITY

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tomar algum destes medicamentos:
 - ganciclovir (utilizado para tratar a infeção por CMV)
 - valganciclovir (utilizado para tratar a infeção por CMV)

Não deverá receber LIVTENCITY se algum dos anteriores se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber LIVTENCITY.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar LIVTENCITY caso já esteja a receber tratamento com ciclosporina, tacrolimus, sirolimus ou everolimus (medicamentos para prevenir a rejeição do transplante). Podem ser necessárias análises adicionais ao sangue para verificar os níveis

destes medicamentos no sangue. Níveis elevados destes medicamentos podem provocar efeitos indesejáveis graves.

Crianças e adolescentes

LIVTENCITY não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que LIVTENCITY não foi testado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e LIVTENCITY

Informe o seu médico ou farmacêutico tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque LIVTENCITY pode afetar a forma como os outros medicamentos atuam e os outros medicamentos podem afetar a forma de atuação de LIVTENCITY. O seu médico ou farmacêutico irá informá-lo se é seguro tomar LIVTENCITY com outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que não deve tomar com LIVTENCITY. Consulte a lista em "Não tome LIVTENCITY".

Informe ainda o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, porque o seu médico pode ter de alterar os seus medicamentos ou alterar a dose dos medicamentos:

- rifabutina, rifampicina – para tuberculose (TB) ou infeções associadas
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas para depressão e problemas do sono
- estatinas, como atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, sinvastatina, pravastatina, pitavastatina – para colesterol elevado
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – normalmente para convulsões ou tonturas (epilepsia)
- efavirenz, etravirina, nevirapina – utilizados para tratar a infeção por VIH
- antiácido (suspensão oral de hidróxido de magnésio e alumínio) – para azia ou indigestão devido ao excesso de ácido no estômago
- famotidina – para azia ou indigestão devido ao excesso de ácido no estômago
- dígoxina – medicamento para o coração
- claritromicina – antibiótico
- cetoconazol e voriconazol – para infeções fúngicas
- diltiazem – medicamento para o coração
- dextrometorfano – medicamento para a tosse
- varfarina – anticoagulante
- esteróides contraceptivos orais – para contraceção
- midazolam – utilizado como sedativo

Pode pedir ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro uma lista dos medicamentos que podem interagir com LIVTENCITY.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. LIVTENCITY não é recomendado durante a gravidez, pois não foi estudado na gravidez e não se sabe se LIVTENCITY será nocivo para o seu bebé enquanto está grávida.

Amamentação

Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. A amamentação não é recomendada enquanto toma LIVTENCITY, uma vez que não se sabe se LIVTENCITY pode passar para o leite materno ou se tal afetaria o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

LIVTENCITY não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

LIVTENCITY contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar LIVTENCITY

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 400 mg duas vezes por dia. Isto significa que toma dois comprimidos de LIVTENCITY 200 mg de manhã e outros dois comprimidos de 200 mg à noite. Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos, com o comprimido inteiro ou esmagado.

Se tomar mais LIVTENCITY do que deveria

Se tomar demasiado LIVTENCITY, informe imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar LIVTENCITY

Se se esquecer de uma dose e faltarem menos de 3 horas até à hora de toma da próxima dose, não deve tomar a dose em falta e deve retomar o esquema habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar LIVTENCITY

Mesmo que se sinta melhor, não pare de tomar LIVTENCITY sem falar com o seu médico. Tomar LIVTENCITY como recomendado é a melhor opção para eliminar a doença e/ou infeção por CMV.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- alterações no paladar
- sentir-se enjoado (náuseas)
- diarreia
- má disposição (vomitar)
- cansaço (fadiga)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- aumento dos níveis dos medicamentos utilizados para prevenir a rejeição do transplante no sangue
- dor de estômago (abdominal)
- perda de apetite
- dor de cabeça
- perda de peso

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LIVTENCITY

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LIVTENCITY

- A substância ativa é maribavir. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de maribavir
- Os outros componentes (excipientes) são
- Núcleo do comprimido:
- Celulose microcristalina (E460(i)), glicolato de amido sódico (ver secção 2), estearato de magnésio (E470b)
- Revestimento por película:
- Álcool polivinílico (E1203), macrogol (ou seja, polietilenoglicol) (E1521), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), laca de alumínio FCF azul brilhante (UE) (E133)

Qual o aspeto de LIVTENCITY e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de LIVTENCITY 200 mg são azuis, de forma oval convexa com "SHP" gravado de um lado e "620" do outro.

Os comprimidos são embalados em frascos de polietileno de elevada densidade (HDPE) com tampa com fecho de segurança para crianças, contendo cada um 28, 56 ou 112 (2 frascos de 56) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.