

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg maribavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Blå, oval, konvex tablett, 15,5 mm lång, märkt med "SHP" på ena sidan och "620" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

LIVTENCITY är avsett för behandling av cytomegalovirus (CMV)-infektion och/eller CMV-sjukdom som varit svårbehandlad (med eller utan resistens) vid en eller flera tidigare behandlingar, inklusive ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet, hos vuxna patienter som har genomgått transplantation av hematopoetiska stamceller eller solida organ.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av virushämmande medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med LIVTENCITY ska initieras av läkare med erfarenhet av att behandla patienter som har genomgått transplantation av solida organ eller transplantation av hematopoetiska stamceller.

Dosering

Rekommenderad dos av LIVTENCITY är 400 mg (två tabletter à 200 mg) två gånger dagligen, vilket resulterar i en daglig dos på 800 mg, under 8 veckor. Behandlingstiden kan behöva individanpassas utifrån den enskilda patientens kliniska behov.

Samtidig administrering av CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av LIVTENCITY och de starka inducerarna av CYP3A (cytokrom P450 3A) rifampicin, rifabutin och johannesört rekommenderas inte på grund av risken för minskad effekt av maribavir.

Om samtidig administrering av LIVTENCITY och andra starka eller måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, efavirenz, fenobarbital och fenytoin) inte kan undvikas, ska dosen LIVTENCITY ökas till 1 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Missad dos

Patienterna bör instrueras att om de har missat en dos av LIVTENCITY och påföljande dos ska tas inom 3 timmar, ska de hoppa över den missade dosen och fortsätta med det vanliga schemat. Patienterna ska inte fördubbla nästa dos eller ta mer än den ordinerade dosen.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av LIVTENCITY krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Administrering av LIVTENCITY till patienter med terminal njursjukdom (ESRD), med eller utan dialys, har inte studerats. Inga dosjusteringar förväntas behövas för dialyspatienter på grund av maribavirs höga plasmaproteinbindning (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av LIVTENCITY krävs för patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Administrering av LIVTENCITY till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) har inte studerats. Det är okänt om exponering för maribavir ökar signifikant hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas försiktighet när LIVTENCITY administreras till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av LIVTENCITY hos patienter under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

LIVTENCITY är endast avsett för oral användning och kan tas med eller utan mat. Den filmdragerade tabletten kan tas hel eller krossad. Den krossade tabletten kan även ges via nasogastrisk eller orogastrisk sond.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med ganciklovir eller valganciklovir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Virologisk svikt under behandling och återfall efter behandling

Virologisk svikt kan inträffa under och efter behandling med LIVTENCITY. Virologiskt återfall under tidsperioden efter avslutad behandling inträffade ofta 4–8 veckor efter behandlingsavbrottet. Vissa maribavir pUL97-resistensassocierade substitutioner ger korsresistens mot ganciklovir och valganciklovir. CMV-DNA-nivåerna bör övervakas och resistensmutationer bör utredas hos patienter som inte svarar på behandlingen. Behandlingen bör avbrytas om resistensmutationer mot maribavir upptäcks.

CMV-sjukdom med CNS-engagemang

LIVTENCITY har inte studerats hos patienter med CMV-infektion med CNS-engagemang. Baserat på prekliniska data förväntas CNS-penetrationen av maribavir vara låg jämfört med plasmakoncentrationen (avsnitt 5.2 och 5.3). Därför förväntas inte LIVTENCITY vara effektivt för behandling av CMV-infektion med CNS-engagemang (t.ex. meningoencefalit).

Användning med immunsuppressiva medel

LIVTENCITY kan öka koncentrationen av immunsuppressiva medel som är cytokrom P450(CYP)3A/P-gp-substrat med snäva terapeutiska marginaler (inklusive takrolimus, ciklosporin, sirolimus och everolimus). Koncentrationen i plasma av dessa immunsuppressiva medel måste övervakas kontinuerligt under hela behandlingen med LIVTENCITY, särskilt efter in- och utsättning av LIVTENCITY, och doserna bör justeras vid behov (se avsnitt 4.5, 4.8 och 5.2).

Risk för biverkningar eller minskad terapeutisk effekt på grund av läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av LIVTENCITY och vissa läkemedel kan resultera i kända eller potentiellt signifikanta läkemedelsinteraktioner, varav en del kan leda till:

- kliniskt signifikanta biverkningar vid ökad exponering av samtida läkemedel.
- minskad terapeutisk effekt av LIVTENCITY.

Se tabell 1 för åtgärder för att förebygga och behandla dessa kända eller potentiellt signifikanta läkemedelsinteraktioner, inklusive doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på maribavir

Maribavir metaboliseras huvudsakligen av CYP3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A förväntas därmed påverka clearance av maribavir (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering av maribavir och läkemedel som hämmar CYP3A kan leda till ökade plasmakoncentrationer av maribavir (se avsnitt 5.2). Det behövs dock ingen dosjustering när maribavir administreras samtidigt med CYP3A-hämmare.

Samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A-inducerare (såsom rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz och johannesört) förväntas påtagligt sänka plasmakoncentrationerna av maribavir, vilket kan leda till minskad effekt. Därför bör alternativa läkemedel utan CYP3A-induktionspotential övervägas. Samtidig administrering av maribavir och de potenta CYP450 3A (CYP3A)-inducerarna rifampicin, rifabutin eller johannesört rekommenderas inte.

Om samtidig administrering av maribavir och andra starka eller måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, efavirenz, fenobarbital och fenytoin) inte kan undvikas, ska dosen maribavir höjas till 1 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Maribavirs effekt på andra läkemedel

Samtidig administrering av maribavir och valganciklovir/ganciklovir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Maribavir kan motverka den virushämmande effekten av ganciklovir och valganciklovir

genom att hämma human CMV UL-97serin/treoninkinas, som krävs för aktivering/fosforylering av ganciklovir och valganciklovir (se avsnitt 4.3 och 5.1).

Vid terapeutiska koncentrationer förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner, om maribavir administreras samtidigt som substrat för CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 och 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; BSEP (bile salt export pump); MATE-protein (multidrug och toxin extrusion protein)/2K; organiska anjontransportörer (OAT)1; organiska katjontransportörer (OCT)1 och OCT2; organisk anjontransportpolypeptid (OATP)1B1 och OATP1B3, baserat på *in vitro* och kliniska resultat av interaktioner (tabell 1 och avsnitt 5.2).

Maribavir fungerade som inducerare av CYP1A2-enzym *in vitro*. Det finns inga kliniska uppgifter som kan utesluta risk för interaktioner via induktion av CYP1A2 *in vivo*. Därför bör samtidig administrering av maribavir och läkemedel som är känsliga CYP1A2-substrat och som har snävt terapeutiskt fönster (t.ex. tizanidin och teofyllin) undvikas. Det finns risk för att effekten hos CYP1A2-substraten uteblir.

Samtidig administrering av maribavir ledde till ökade plasmakoncentrationer av takrolimus (se tabell 1). När de immunsuppressiva medlen takrolimus, ciklosporin, everolimus eller sirolimus administreras samtidigt med maribavir ska koncentrationerna av de immunsuppressiva medlen kontrolleras med täta mellanrum under hela behandlingen med maribavir, särskilt efter in- och utsättning av maribavir, och dosen ska justeras efter behov (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Maribavir hämmade P-gp-transportören *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. I en klinisk studie ökade samtidig administrering av maribavir plasmakoncentrationen av digoxin (se tabell 1). Försiktighet bör därför iaktas när maribavir och känsliga P-gp-substrat (t.ex. digoxin, dabigatran) administreras samtidigt. Serumkoncentrationerna av digoxin bör övervakas och digoxindosen måste eventuellt reduceras vid behov (se tabell 1).

Maribavir hämmade BCRP-transportören *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Därför förväntas samtidig administrering av maribavir och känsliga BCRP-substrat, såsom rosuvastatin, öka exponeringen för dessa och leda till biverkningar.

Maribavir hämmar OAT3 *in vitro*. Därför kan plasmakoncentrationen av läkemedel som transporteras av OAT3 öka (t.ex. ciprofloxacin, imipenem och cilastatin).

Maribavir hämmar MATE1 *in vitro*. Det är inte känt om samtidig administrering av maribavir och känsliga MATE1-substrat (t.ex. metformin) kan leda till kliniskt relevanta interaktioner; kliniska data saknas.

Allmän information

Om dosjusteringar av samtida läkemedel görs på grund av behandling med maribavir, ska doserna åter justeras efter avslutad behandling med maribavir. Tabell 1 innehåller en förteckning över fastställda eller potentiellt kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner. De läkemedelsinteraktioner som beskrivs baseras på studier som utförts med maribavir eller förutses kunna förekomma med maribavir (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Tabell 1: Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter terapiområden	Effekt på kvoten för det geometriska medelvärdet (90 % KI) (sannolik verkningsmekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering med maribavir
Syrareducerande medel		
antacida (oral suspension med aluminium- och magnesiumhydroxid) (20 ml enkeldos, 100 mg enkeldos maribavir)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Ingen dosjustering krävs.
famotidin	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↔ maribavir	Ingen dosjustering krävs.
pantoprazol	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↔ maribavir	Ingen dosjustering krävs.
omeprazol	↔ maribavir ↑ plasmakoncentrationsförhållandet omeprazol/5-hydroxyomeprazol 1,71 (1,51, 1,92) 2 timmar efter dosadministrering (CYP2C19-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
Antiarytmika		
digoxin (0,5 mg enkeldos, 400 mg maribavir två gånger dagligen)	↔ digoxin AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (P-gp-hämning)	Iaktta försiktighet när maribavir och digoxin administreras samtidigt. Övervaka serumkoncentrationen av digoxin. Dosen av känsliga P-gp-substrat, som t. ex. digoxin, kan behöva sänkas vid samtidig administrering med maribavir.
Antibiotika		
klaritromycin	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↑ maribavir (CYP3A-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
Antiepileptika		
karbamazepin fenobarbital fenytoin	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↓ maribavir (CYP3A-induktion)	En dosjustering av maribavir till 1 200 mg två gånger dagligen rekommenderas vid samtidig administrering med dessa antiepileptika.
Läkemedel mot svamp		
ketokonazol (400 mg enkeldos, 400 mg maribavir enkeldos)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (CYP3A- och P-gp-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
vorikonazol (200 mg två gånger dagligen, 400 mg maribavir två gånger dagligen)	Förväntat: ↑ maribavir (CYP3A-hämning) ↔ vorikonazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (CYP2C19-hämning)	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel uppdelade efter terapiområden	Effekt på kvoten för det geometriska medelvärdet (90 % KI) (sannolik verkningsmekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering med maribavir
Blodtryckssänkande medel		
diltiazem	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↑ maribavir (CYP3A-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
Antimykobakteriella medel		
rifabutin	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↓ maribavir (CYP3A-induktion)	Samtidig administrering av maribavir och rifabutin rekommenderas inte på grund av risken för minskad effekt av maribavir.
rifampicin (600 mg en gång dagligen, 400 mg maribavir två gånger dagligen)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{dalvärde} 0,18 (0,14; 0,25) (CYP3A- och CYP1A2-induktion)	Samtidig administrering av maribavir och rifampicin rekommenderas inte på grund av risken för minskad effekt av maribavir.
Hostdämpande medel		
dextrometorfan (30 mg enkeldos, 400 mg maribavir två gånger dagligen)	↔ dextrofan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (CYP2D6-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
CNS-stimulerande medel		
Växtbaserade läkemedel		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↓ maribavir (CYP3A-induktion)	Samtidig administrering av maribavir och johannesört rekommenderas inte på grund av risken för minskad effekt av maribavir.
Virushämmande medel mot hiv		
Omvända transkriptashämmare av icke-nukleosidtyp		
Efavirenz Etravirin Nevirapin	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↓ maribavir (CYP3A-induktion)	En dosjustering av maribavir till 1 200 mg två gånger dagligen rekommenderas vid samtidig administrering med dessa omvända transkriptashämmare av icke-nukleosidtyp.
Omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp		
Tenofovirdisoproxil Tenofoviralfenamid Abakavir Lamivudin Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↔ maribavir ↔ omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp	Ingen dosjustering krävs.
Proteashämmare		
ritonavirförstärkta proteashämmare (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↑ maribavir (CYP3A-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
Integrashämmare		
dolutegravir	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel uppdelade efter terapiområden	Effekt på kvoten för det geometriska medelvärdet (90 % KI) (sannolik verkningsmekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering med maribavir
HMG-CoA-reduktashämmare		
atorvastatin fluvastatin simvastatin	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↑ HMG-CoA-reduktashämmare (BCRP-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
rosuvastatin ^a	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↑ rosuvastatin (BCRP-hämning)	Patienten ska övervakas noggrant avseende rosuvastatin-relaterade händelser, särskilt förekomst av myopati och rabdomyolys.
Immunsuppressiva medel		
ciklosporin ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↑ ciklosporin, everolimus, sirolimus (CYP3A/P-gp-hämning)	Kontrollera koncentrationen av ciklosporin, everolimus och sirolimus med täta mellanrum, särskilt efter in- och utsättning av maribavir, och justera dosen efter behov.
takrolimus ^a	↑ takrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{dalvärde} 1,57 (1,41; 1,74) (CYP3A/P-gp-hämning)	Kontrollera takrolimuskoncentrationen med täta mellanrum, särskilt efter in- och utsättning av maribavir, och justera dosen efter behov.
Orala antikoagulantia		
warfarin (10 mg enkeldos, 400 mg maribavir två gånger dagligen)	↔ S-warfarin AUC 1,01 (0,95; 1,07) (CYP2C9-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
Orala preventivmedel		
systemiskt verkande orala kontraceptiva steroider	Interaktionen har inte studerats. Förväntat: ↔ orala kontraceptiva steroider (CYP3A-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
Sederande medel		
midazolam (0,075 mg/kg enkeldos, 400 mg maribavir två gånger dagligen i 7 dagar)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Ingen dosjustering krävs.

↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen förändring

KI = konfidensintervall

* AUC_{0-∞} för enkeldos, AUC₀₋₁₂ för dosering två gånger dagligen.

Observera: Tabellen är inte uttömmande men ger exempel på kliniskt relevanta interaktioner.

^a Se respektive förskrivningsinformation.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data om användning av maribavir hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). LIVTENCITY rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Maribavir förväntas inte påverka plasmakoncentrationen av systemiskt verkande orala kontraceptiva steroider (se avsnitt 4.5).

Amning

Det är okänt om maribavir eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölkl. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska därför avbrytas under behandling med LIVTENCITY.

Fertilitet

Det har inte gjorts några fertilitetsstudier med LIVTENCITY hos människa. Inga effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga sågs hos råttor i en kombinerad studie av fertilitet och embryo- och fosterutveckling, men en minskning av spermernas linjära hastighet sågs vid doser ≥ 100 mg/kg/dag (vilket beräknas vara < 1 gånger humanexponering vid den rekommenderade dosen för människa (recommended human dose [RHD])). Vid prekliniska studier på råttor och apor sågs inga effekter på reproduktionsorganen hos vare sig han- eller honindivider (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

LIVTENCITY har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsrapporter samlades in under behandlings- och uppföljningsfaserna till slutet av studievecka 20 i fas 3-studien (se avsnitt 5.1). Den genomsnittliga exponeringstiden (SD) för LIVTENCITY var 48,6 (13,82) dagar med ett maximum på 60 dagar. De vanligast rapporterade biverkningarna som förekom hos minst 10 % av patienterna i LIVTENCITY-gruppen var: smakstörningar (46 %), illamående (21 %), diarré (19 %), kräkningar (14 %) och trötthet (12 %). De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna var diarré (2 %) och illamående, viktnedgång, trötthet, ökad nivå av immunsuppressiva läkemedel samt kräkningar (alla med en förekomst på < 1 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna redovisas nedan efter organsystem (SOC) och frekvens. Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 2: Biverkningar som identifierats vid behandling med LIVTENCITY

Organsystem (SOC)	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Smakstörningar*
	Vanliga	Huvudvärk
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, kräkningar
	Vanliga	Buksmärtor, övre delen av buken
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet
	Vanliga	Minskad aptit
Undersökningar	Vanliga	Ökad nivå av immunsuppressiva läkemedel*, viktnedgång

Beskrivning av utvalda biverkningar*

Smakstörningar

Smakstörningar (bestående av de rapporterade biverkningarna (PT, preferred terms) ageusi, dysgeusi, hypogeusi och smakstörning) förekom hos 46 % av patienterna som behandlades med LIVTENCITY. Dessa biverkningar ledde i sällsynta fall till utsättning av LIVTENCITY (0,9 %) och var generellt övergående, antingen under behandling (37 %) eller inom 7 dagar (medianlängd; Kaplan-Meier-skattning, 95 % KI: 4–8 dagar) efter att behandlingen satts ut.

Ökade plasmakoncentrationer av immunsuppressiva medel

Ökad koncentration av immunsuppressiva läkemedel (bestående av de föredragna termerna ökad koncentration av immunsuppressiva läkemedel och ökad koncentration av läkemedel) förekom hos 9 % av patienterna som behandlades med LIVTENCITY. LIVTENCITY kan öka läkemedelskoncentrationen av immunsuppressiva medel som är CYP3A- och/eller P-gp-substrat med snäva terapeutiska intervall (inklusive takrolimus, ciklosporin, sirolimus och everolimus). (Se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I studie 303 inträffade en oavsiktlig överdosering med en extra enkeldos hos 1 patient under behandlingsdag 13 med LIVTENCITY (1 200 mg total daglig dos). Inga biverkningar rapporterades.

I studie 202 exponerades 40 patienter för doser på 800 mg två gånger dagligen, medan 40 patienter exponerades för 1 200 mg två gånger dagligen i cirka 90 dagar i genomsnitt. I studie 203 exponerades 40 patienter för doser på 800 mg två gånger dagligen, medan 39 patienter exponerades för 1 200 mg två gånger dagligen i högst 177 dagar. Det fanns inga märkbara skillnader i säkerhetsprofilen i någon av studierna jämfört med gruppen som fick 400 mg två gånger dagligen i studie 303, där patienterna fick maribavir i högst 60 dagar.

Det finns ingen känd specifik antidot mot maribavir. Vid överdosering bör patienten övervakas avseende biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in. På grund av maribavirs höga plasmaproteinbindning är det osannolikt att dialys signifikant minskar plasmakoncentrationen av maribavir.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AX10.

Verkningsmekanism

Maribavir är en kompetitiv hämmare av proteinkinaset UL97. Serin/treoninkinaset UL97 hämmas under den virala DNA-replikationsfasen genom att kompetitivt hämma bindningen av ATP till kinasets ATP-bindningsställe, utan att konkaterens mognadsprocess påverkas. Förhindrar fosfotransferasaktivitet som krävs för CMV DNA-replikation och mognad, inkapsling och utsöndring från kärnan.

Virushämmande aktivitet

Maribavir hämmade human CMV-replikation när man testade för "virus yield reduction", DNA-hybridisering och "plaque reduction" i humana fibroblastcellinjer i lungan (MRC-5), humana embryonala njurceller (HEK) och humana fibroblastceller i förhuden (MRHF). EC₅₀-värdena varierade från 0,03 till 2,2 µM beroende på cellinje och effektmått för respektive analys. Maribavirs virushämmande aktivitet vid cellodling har också utvärderats gentemot kliniska isolat av CMV. Medianvärdena för EC₅₀ var 0,1 µM (n = 10, intervall 0,03–0,13 µM) vid analys med DNA-hybridisering och 0,28 µM (n = 10, intervall 0,12–0,56 µM) vid "plaque reduction"-analys. Ingen signifikant skillnad sågs på EC₅₀-värdena mellan de fyra glykoprotein B-genotyperna av humant CMV (N = 2 (gB1), 1 (gB2), 4 (gB3) och 1 (gB4)).

Kombinerad virushämmande aktivitet

När maribavir testades *in vitro* i kombination med andra virushämmande föreningar sågs stark antagonism vid kombination med ganciklovir.

Ingen antagonism sågs i kombination med cidofovir, foskarnet och letermovir.

Virusresistens

Vid cellodling

Maribavir påverkar inte det UL54-kodade DNA-polymeras som vid vissa mutationer ger resistens mot ganciklovir/valganciklovir, foskarnet och/eller cidofovir. Mutationer som ger resistens mot maribavir har identifierats på genen UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L och Y617del. Dessa mutationer ger en resistens som varierar mellan en 3,5-faldig och en > 200-faldig ökning av EC₅₀-värdena. Varianter av UL27-genen (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC och 301311del) gav endast lätt maribavirresistens (< 5-faldig ökning av EC₅₀), medan L335P gav hög maribavirresistens.

I kliniska studier

I fas 2-studierna 202 och 203 utvärderades maribavir hos 279 transplanterade patienter (hematopoetiska stamceller eller solida organ). Hos 23 av 29 patienter som initialt uppnått viral clearance, och senare, medan de stått på maribavir, fått återfall av CMV-infektionen, visade pUL97-genotypningsdata efter behandling att 17 patienter hade mutation T409M eller H411Y och 6 patienter hade mutation C480F. Av 25 patienter som inte svarat på > 14 dagars maribavirbehandling hade 9 patienter mutation T409M eller H411Y och 5 patienter mutation C480F. Ytterligare pUL27-genotypning utfördes på 39 patienter i studie 202 och 43 patienter i studie 203. Den enda resistensassocierade aminosyrasubstitutionen i pUL27 som inte påvisades vid baslinjen var G344D. En fenotypisk analys av pUL27- och pUL97-rekombinanter visade att pUL97-mutationerna T409M, H411Y och C480F gav 78-faldiga (T409M), 15-faldiga (H411Y) och 224-faldiga (C480F) öknings av EC₅₀ för maribavir jämfört med vildtypsstammen. pUL27-mutationen G344D visade däremot ingen skillnad i EC₅₀ för maribavir jämfört med vildtypsstammen.

I fas 3 studien 303, där maribavir utvärderades hos patienter med fenotypisk resistens mot valganciklovir/ganciklovir, utfördes en DNA-sekvensanalys av de fullständiga kodningsregionerna i pUL97 och pUL27 på 134 parade sekvenser från patienter som behandlats med maribavir. De behandlingsrelaterade pUL97-substitutionerna F342Y (4,5-faldig ökning), T409M (78-faldig ökning), H411L/N/Y (69-/9-/12-faldig ökning vardera) och/eller C480F (224-faldig ökning) påvisades hos 60 patienter och var relaterade till uteblivet terapisvar (47 patienter med behandlingssvikt och 13 patienter med återfall). En patient med pUL27-substitutionen L193F (2,6-faldigt minskad känslighet för maribavir) vid baslinjen uppnådde inte primärt effektmått. Dessutom var följande mutationer relaterade till uteblivet terapisvar: F342Y+T409M+H411N (78-faldig),

C480F+H411L+H411Y (224-faldig), F342Y+H411Y (56-faldig), T409M+C480F (224-faldig) och H411Y+C480F (224-faldig).

Korsresistens

Korsresistens har observerats mellan maribavir och ganciklovir/valganciklovir vid cellodling och i kliniska studier. I fas 3-studien 303 hade totalt 44 patienter i maribavirarmen behandlingsuppkomna resistensassocierade substitutioner (RAS) mot den behandling som tilldelats av prövaren (IAT). Av dessa patienter hade 24 behandlingsrelaterade C480F eller F342Y RAS, vilka båda är korsresistenta mot såväl ganciklovir/valganciklovir som mot maribavir. Av dessa 24 patienter uppnådde 1 patient (4 %) primärt effektmått. Av alla 44 patienter uppnådde endast 8 patienter primärt effektmått.

De resistensassocierade pUL97 vGCV/GCV -substitutionerna F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L och Y617del minskar känsligheten för maribavir > 4,5-faldigt. Andra vägar till resistens mot ganciklovir/valganciklovir har inte utvärderats avseende korsresistens mot maribavir. De DNA-polymerassubstitutioner av pUL54 som ger resistens mot ganciklovir/valganciklovir, cidofovir eller foskarnet var fortsatt känsliga för maribavir.

pUL97-substitutionerna F342Y och C480F associeras med behandlingsrelaterad maribavirresistens som ger > 1,5-faldigt nedsatt känslighet för ganciklovir/valganciklovir, en nedsättning som är associerad med fenotypisk resistens mot ganciklovir/valganciklovir. Den kliniska betydelsen av dessa substitutioners korsresistens mot ganciklovir/valganciklovir har inte fastställts. Maribavirresistenta virus var fortsatt känsliga mot cidofovir och foskarnet. Det finns inte heller några rapporter om pUL27-substitutioner associerade med maribavirresistens som utvärderats avseende korsresistens mot ganciklovir/valganciklovir, cidofovir eller foskarnet. Med tanke på avsaknaden av resistensassocierade substitutioner för dessa läkemedel som mappas till pUL27, förväntas ingen korsresistens för pUL27-substitutioner av maribavir.

Klinisk effekt

LIVTENCITY utvärderades i en randomiserad, öppen, aktiv-kontrollerad multicenterstudie i fas 3 (studie SHP620-303) i syfte att påvisa överlägsenhet. Effekt och säkerhet utvärderades för behandling med LIVTENCITY jämfört med behandling tilldelad av prövaren (Investigator Assigned Treatment, IAT) hos 352 transplanterade patienter (hematopoetiska stamceller eller solida organ) med CMV-infektioner som inte svarat på behandling med ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir, inklusive CMV-infektioner med eller utan bekräftad resistens mot ett eller flera CMV-hämmande medel. Svårbehandlad CMV-infektion definierades som dokumenterad utebliven minskning > 1 log₁₀ av koncentrationen av CMV-virusets DNA i helblod eller plasma efter en 14-dagars eller längre behandlingsperiod med intravenöst ganciklovir/oralt valganciklovir, intravenöst foskarnet eller intravenöst cidofovir. Denna definition gällde aktuell CMV-infektion och det senast administrerade CMV-hämmande medlet.

Patienterna stratifierades efter transplantationstyp (hematopoetiska stamceller respektive solida organ) och uppmätta DNA-nivåer vid screening. Därefter randomiserades de i förhållandet 2:1 till att få LIVTENCITY 400 mg två gånger dagligen eller IAT (ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir) under en behandlingsperiod på 8 veckor och en uppföljningsfas på 12 veckor.

Medelåldern hos patienterna var 53 år och de flesta var män (61 %), vita (76 %) av icke-latinamerikansk etnicitet (83 %), med likartad fördelning mellan de två behandlingsarmarna. Sjukdomskaraktäristika vid baslinjen sammanfattas i tabell 3 nedan.

Tabell 3: Sammanfattning av sjukdomsprofil vid baslinjen i studie 303

Karakteristik ^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg två gånger dagligen (N = 235)
IAT-behandling före randomisering, n (%)^b		
Ganciklovir/valganciklovir	98 (84)	204 (87)
Foskarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT-behandling efter randomisering, n (%)		
Foskarnet	47 (41)	Ej tillämpligt
Ganciklovir/valganciklovir	56 (48)	Ej tillämpligt
Cidofovir	6 (5)	Ej tillämpligt
Foskarnet + ganciklovir/valganciklovir	7 (6)	Ej tillämpligt
Transplantationstyp, n (%)		
Hematopoetiska stamceller	48 (41)	93 (40)
Solida organ ^c	69 (59)	142 (60)
Njure ^d	32 (46)	74 (52)
Lunga ^d	22 (32)	40 (28)
Hjärta ^d	9 (13)	14 (10)
Multipla ^d	5 (7)	5 (4)
Lever ^d	1 (1)	6 (4)
Bukspottkörtel ^d	0	2 (1)
Tarm ^d	0	1 (1)
Koncentration av CMV-virusets DNA enligt rapporter från centralt laboratorium, n (%)^e		
Hög	7 (6)	14 (6)
Medel	25 (21)	68 (29)
Låg	85 (73)	153 (65)
Symtomatisk CMV-infektion vid baslinjen^f		
Nej	109 (93)	214 (91)
Ja ^f	8 (7)	21 (9)
CMV-syndrom (endast transplantation av solida organ), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Vävnadsinvasiv sjukdom, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = cytomegalovirus, DNA = deoxiribonukleinsyra, HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation, IAT = Investigator Assigned Treatment (CMV-hämmande behandling tilldelad av prövaren), max = maximum, min = minimum, N = antal patienter, SOT = transplantation av solida organ.

^a Baslinjen definierades som det sista värdet på eller före datumet för den första dosen av den i studien tilldelade behandlingen, alternativt datumet för randomisering för dem som inte fick någon behandling tilldelad i studien.

^b Procentandelarna baseras på antalet randomiserade patienter i respektive kolumn. Det senaste CMV-hämmande medlet, för att bekräfta kriterierna avseende svårbehandlad CMV-infektion/CMV-sjukdom.

^c Den senaste transplantationen.

^d Procentandelarna baseras på antalet patienter i kategorin.

^e Virusbelastningen definierades för analys av det centrala speciallaboratoriets qPCR-resultat av plasmakoncentrationen av CMV-virusets DNA vid baslinjen som hög ($\geq 91\,000$ IE/ml), medel ($\geq 9\,100$ och $< 91\,000$ IE/ml) och låg ($< 9\,100$ IE/ml).

^f Bekräftad av bedömningskommittén (Effektmått Adjudication Committee, EAC).

^g Patienterna kunde ha CMV-syndrom och vävnadsinvasiv sjukdom.

Det primära effektmåttet var bekräftad clearance av CMV-viremi (plasmakoncentrationen av CMV-virusets DNA under den nedre kvantifieringsgränsen ($< \text{LLOQ}$, lower limit of quantification, dvs. < 137 IE/ml)) vid vecka 8, oavsett om någon av de i studien tilldelade behandlingarna sattes ut före slutet av den föreskrivna 8-veckorsbehandlingen. Det viktigaste sekundära effektmåttet var clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV-infektion vid vecka 8 med bibehållen behandlingseffekt fram till studievecka 16. Kontroll av symtom på CMV-infektion definierades, för de patienter som var symtomatiska vid baslinjen, som att den organinvasiva sjukdomen eller CMV-

syndromet försvann eller förbättrades. För de patienter som var asymtomatiska vid baslinjen var definitionen inga nya symtom.

Avseende det primära effektmåttet var LIVTENCITY överlägset IAT (56 % respektive 24 %, $p < 0,001$). Avseende det viktigaste sekundära effektmåttet uppnådde 19 % i LIVTENCITY-gruppen både clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV-infektion jämfört med 10 % i IAT-gruppen ($p = 0,013$) (se tabell 4).

Tabell 4: Analys av det primära och det viktigaste sekundära effektmåttet (randomiserad uppsättning) i studie 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg två gånger dagligen (N = 235) n (%)
Primärt effektmått: Clearance av CMV-viremi vid vecka 8		
Totalt		
Patienter som uppnått detta effektmått	28 (24)	131 (56)
Justerad skillnad i andel som uppnått detta effektmått (95 % KI) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-värde: justerat ^a		< 0,001
Viktigaste sekundära effektmåttet: Clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV-infektion^b vid vecka 8 med bibehållen behandlingseffekt fram till studievecka 16^b		
Totalt		
Patienter som uppnått detta effektmått	12 (10)	44 (19)
Justerad skillnad i andel som uppnått detta effektmått (95 % KI) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-värde: justerat ^a		0,013

KI = konfidensintervall; CMV = cytomegalovirus; HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation; IAT = Investigator Assigned Treatment (CMV-hämmande behandling tilldelad av prövaren); N = antal patienter; SOT = transplantation av solida organ.

^a Cochran-Mantel-Haenszel-viktad genomsnittlig metod användes för den justerade skillnaden i andel (maribavir-IAT), motsvarande 95 % KI och p-värde efter justering för transplantationstyp och baslinjevärde för plasmakoncentration av CMV-virusets DNA.

^b Kontroll av symtom på CMV-infektion definierades, för de patienter som var symtomatiska vid baslinjen, som att den organinvasiva sjukdomen eller CMV-syndromet försvann eller förbättrades. För de patienter som var asymtomatiska vid baslinjen var definitionen inga nya symtom.

Behandlingseffekten var konsekvent genom transplantationstyp, åldersgrupp och närvaro av CMV-syndrom/sjukdom vid baslinjen. LIVTENCITY var dock mindre effektivt hos patienter med förhöjda CMV DNA-nivåer ($\geq 50\,000$ IE/ml) och patienter utan genotypisk resistens (se tabell 5).

Tabell 5: Procentandel responders enligt undergrupp i studie 303

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg två gånger dagligen (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Transplantationstyp				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Baslinje CMV DNA virusbelastning				
Låg	21/85	25	95/153	62
Medel/hög	7/32	22	36/82	44
Genotypisk resistens mot andra CMV-hämmande medel				
Ja	14/69	20	76/121	63
Nej	11/34	32	42/96	44
CMV-syndrom/sjukdom vid baslinjen				
Ja	1/8	13	10/21	48
Nej	27/109	25	121/214	57
Åldersgrupp				
18–44 år	8/32	25	28/55	51
45–64 år	19/69	28	71/126	56
≥ 65 år	1/16	6	32/54	59

CMV = cytomegalovirus, DNA = deoxyribonukleisyra, HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation, SOT = transplantation av solida organ

Återfall

Det sekundära effektmåttet återfall av CMV-viremi rapporterades hos 57 % av patienterna som behandlats med maribavir och hos 34 % av patienterna som behandlats enligt IAT. Av dessa hade 18 % i maribavirgruppen återfall av CMV-viremi under den tid de fick behandling jämfört med 12 % i IAT-gruppen. Återfall av CMV-viremi under uppföljningsperioden förekom hos 39 % av patienterna i maribavirgruppen och hos 22 % av patienterna i IAT-gruppen.

Total mortalitet: Den totala mortaliteten bedömdes för hela studieperioden. En liknande andel av patienterna i de båda behandlingsgrupperna avled under prövningen (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för LIVTENCITY för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av cytomegalovirusinfektioner (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Maribavirs farmakologiska aktivitet beror på modersubstansen. Farmakokinetiken för maribavir har karakteriserats efter oral administrering till friska patienter och transplanterade patienter. Maribavirexponeringen ökade ungefär dosproportionellt. Hos friska patienter var det geometriska medelvärdet för AUC_{0-1} , C_{max} och C_{dalv} vid steady state $101\,\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$, $16,4\,\mu\text{g}/\text{ml}$ respektive $2,89\,\mu\text{g}/\text{ml}$ efter oral administrering av maribavir 400 mg två gånger dagligen.

Nedan visas maribavirexponeringen för transplanterade patienter vid steady state efter oral administrering av doser på 400 mg två gånger dagligen, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Steady state uppnåddes på 2 dagar, med en ackumuleringsgrad på 1,47 för AUC och 1,37 för

C_{max}. Den intraindividuell variabiliteten (< 22 %) och den interindividuell variabiliteten (< 37 %) för de farmakokinetiska parametrarna för maribavir är låga till måttliga.

Tabell 6: Farmakokinetiska egenskaper för maribavir hos transplanterade patienter enligt en populationsfarmakokinetisk analys

Parameter GM (% CV)	AUC _{0-tau} µg*timmar/ml	C _{max} µg/ml	C _{dalvärde} µg/ml
400 mg maribavir två gånger dagligen	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
GM: Geometriskt medelvärde, % CV: Den geometriska variationskoefficienten			

Absorption

Maribavir absorberades snabbt och uppnådde maximal plasmakoncentration 1,0 till 3,0 timmar efter administrering. Maribavirexponeringen påverkas inte om tabletten krossas, om krossad tablett administreras via nasogastrisk eller orogastrisk sond eller om maribavir ges samtidigt som protonpumpshämmare, histamin-H₂-receptorantagonister (H₂-blockerare) eller antacida.

Effekt av mat

Hos friska patienter hade oral administrering av en enkeldos på 400 mg maribavir tillsammans med en måltid med hög fetthalt och högt kaloriinnehåll ingen effekt på den totala exponeringen (AUC) och ledde till en 28-procentig minskning av C_{max} för maribavir, vilket inte ansågs vara kliniskt relevant.

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser uppskattas den skenbara distributionsvolymen vid steady state till 24,9 liter.

Bindningen av maribavir till humana plasmaproteiner *in vitro* var 98,0 % i koncentrationsintervallet 0,05–200 µg/ml. Proteinbindningen av maribavir *ex vivo* (98,5–99,0 %) överensstämde med *in vitro*-data, utan någon uppenbar skillnad mellan friska patienter, patienter med (måttligt) nedsatt leverfunktion eller (lätt, måttligt eller kraftigt) nedsatt njurfunktion, patienter med hiv (humant immunbristvirus) och transplanterade patienter.

Maribavir kan passera blod-hjärnbarriären hos människa, men CNS-penetrationen förväntas vara låg i relation till plasmakoncentrationen (avsnitt 4.4 och 5.3).

In vitro-data tyder på att maribavir är substrat för transportörerna P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistent protein (breast cancer resistance protein, BCRP) och organisk katjontransportör 1 (OCT1). Ändringarna i koncentrationen av maribavir i plasma på grund av hämning av P-gp/BCRP/OCT1 var inte kliniskt relevanta.

Metabolism

Maribavir elimineras primärt genom levermetabolism via CYP3A4 (primär metabolismväg metaboliserad fraktion uppskattas till minst 35 %), med sekundärt bidrag från CYP1A2 (metaboliserad fraktion uppskattad till högst 25 %). Maribavirs huvudsakliga metabolit bildas genom N-dealkylering av isopropyliden och anses vara farmakologiskt inaktiv. Metabolisk kvot för denna huvudmetabolit i plasma var 0,15–0,20. Flera UGT-enzym, nämligen UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 och eventuellt UGT1A9, är inblandade i glukuronideringen av maribavir hos människa, men *in vitro*-data visar att glukuronideringens bidrag till total clearance av maribavir är lågt.

Baserat på *in vitro*-studier medieras inte maribavirs metabolism av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 eller UGT2B15.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering ur kroppen och oralt clearance för maribavir har uppskattats till 4,3 timmar respektive 2,67 l/timme för transplanterade patienter. Efter oral administrering av en enkeldos [¹⁴C]-maribavir återfanns cirka 61 % av radioaktiviteten i urin och 14 % i feces, främst som huvudmetabolit och inaktiv metabolit. Urinutsöndringen av oförändrat maribavir är minimal.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen kliniskt signifikant effekt av lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (uppmätt kreatininclearance från 12 till 70 ml/min) sågs på maribavirs totala farmakokinetiska parametrar efter en enkeldos på 400 mg maribavir. Skillnaden i maribavirs farmakokinetiska parametrar mellan patienter med lätt/måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion var < 9 %. Eftersom maribavir i hög grad binder till plasmaproteiner är det osannolikt att maribavir elimineras på något betydande sätt via hemodialys eller peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen kliniskt signifikant effekt av måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, 7–9 poäng) sågs på de farmakokinetiska parametrarna för totalt eller obundet maribavir efter en enkeldos på 200 mg maribavir. Jämfört med friska patienter var AUC och C_{max} 26 % respektive 35 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Det är okänt om exponeringen för maribavir ökar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Ålder, kön, ras, etnicitet och vikt

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser hade ålder (18–79 år), kön, ras (kaukasier, färgade, asiater och andra), etnicitet (latinamerikaner och icke-latinamerikaner) och kroppsvikt (36–141 kg) inte någon kliniskt signifikant effekt på maribavirs farmakokinetik.

Transplantationstyper

Olika transplantationstyper (hematopoetiska stamceller respektive solida organ), olika typer av organtransplantation (lever, lunga, njure eller hjärta) samt eventuell förekomst av gastrointestinal graft-versus host disease (GVHD) har ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för maribavir.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmänt

Regenerativ anemi och slemhinnehyperplasi i tarmen sågs vid uttorkning hos råttor och apor, tillsammans med kliniska observationer av mjuk till flytande avföring och elektrolytförändringar (endast hos apor). Ingen NOAEL (no observed adverse effect level) kunde fastställas hos aporna, utan var < 100 mg/kg/dag. Det är cirka 0,25 gånger exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen (RHD, recommended human dose). Hos råttor var NOAEL 25 mg/kg/dag, vid vilken exponeringen var 0,05 gånger exponeringen hos människa vid RHD för hanar och 0,1 för honor.

Maribavir uppvisade inte fototoxicitet *in vitro*. Därför anses potentialen för fototoxicitet hos människa vara osannolik.

Maribavir detekterades i låg koncentration i plexus choroideus hos råttor och i hjärnan och cerebrospinalvätskan hos apor (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Karcinogenes

Ingen karcinogen potential identifierades hos råttor upp till 100 mg/kg/dag, vid vilken exponeringen hos hanar och honor var 0,2 respektive 0,36 gånger exponeringen hos människa vid RHD. En tvetydig ökning av incidensen av hemangiom, hemangiosarkom och kombinerat hemangiom/hemangiosarkom i multipla vävnader sågs hos möss av hankön vid 150 mg/kg/dag. Detta fynd är dock av osäker relevans när det gäller dess omvandling till risken för människa, med tanke på avsaknaden av denna effekt hos möss av honkön samt hos råttor efter 104 veckors administrering, avsaknaden av neoplastiska proliferativa effekter hos möss av både han- och honkön efter 13 veckors administrering, de negativa genotoxicitetsresultaten samt skillnaden i administreringstid hos människa. Inga karcinogena fynd sågs vid nästa lägre dos på 75 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 0,35 gånger exponeringen hos människa vid RHD för hanar och 0,25 för honor.

Mutagenes

Maribavir var inte mutagent vid en analys av bakteriella mutationer. Vid ett mikronukleustest i benmärg var det inte heller klastogent. Vid analyser av lymfom hos möss visade maribavir mutagen potential vid avsaknad av metabol aktivering. Vid metabol aktivering var resultaten tvetydiga. Sammantaget tyder evidensen på att maribavir inte uppvisar någon genotoxisk potential.

Fortplantning

Fertilitet

I den kombinerade studien av fertilitet och embryo- och fosterutveckling hos råttor sågs inga effekter av maribavir på fertiliteten. Hos råttor av hankön sågs dock en minskning av spermiernas linjära hastighet vid doser på ≥ 100 mg/kg/dag (vilket uppskattas vara mindre än exponeringen hos människa vid RHD), men utan påverkan på den manliga fertiliteten.

Prenatal och postnatal utveckling

I en kombinerad studie av fertilitet och embryo- och fosterutveckling hos råttor var maribavir inte teratogent och hade ingen effekt på embryots/fostrets tillväxt eller utveckling vid doser upp till 400 mg/kg/dag. Hos honorna sågs en minskning av antalet livskraftiga foster på grund av fler tidiga resorptioner och förluster efter implantation vid alla testade maribavirdoser. Dessa doser var också maternellt toxiska. Den lägsta dosen motsvarade ungefär hälften av exponeringen hos människa vid RHD. I råttstudien avseende pre- och postnatal utvecklingstoxicitet sågs lägre överlevnad hos ungarna, på grund av bristande maternell omvårdnad och minskad viktökning i samband med försenade utvecklingsmilstolpar (avlossning av auricula, ögonöppning och förhudsseparering) vid maribavirdoser ≥ 150 mg/kg/dag. Den postnatala utvecklingen påverkades inte vid 50 mg/kg/dag. Fertiliteten och parningsprestandan hos F₁-generationen, och deras förmåga att bibehålla graviditet och föda levande avkomma, påverkades inte upp till 400 mg/kg/dag.

Hos kaniner var maribavir inte teratogent vid doser upp till 100 mg/kg/dag (cirka 0,45 gånger exponeringen hos människa vid RHD).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol (polyetylen glykol) (E1521)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Briljantblått FCF-aluminiumlack (EU) (E133)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av HDPE (polyeten med hög densitet) med barnskyddande lock.

Förpackningsstorlekar på 28, 56 eller 112 (2 x 56) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 november 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter
maribavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg maribavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

112 filmdragerade tabletter (2 x 56)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1672/001 28 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1672/002 56 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1672/003 112 filmdragerade tabletter (2 x 56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

LIVTENCITY 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter
maribavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg maribavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1672/001 28 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1672/002 56 filmdragerade tabletter
EU/1/22/1672/003 112 filmdragerade tabletter (2 x 56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter maribavir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LIVTENCITY är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar LIVTENCITY
3. Hur du tar LIVTENCITY
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LIVTENCITY ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad LIVTENCITY är och vad det används för

LIVTENCITY är ett virushämmande läkemedel som innehåller den aktiva substansen maribavir.

Det är ett läkemedel som används för att behandla vuxna som har genomgått en organ- eller benmärgstransplantation och utvecklat en infektion orsakad av cytomegalovirus (CMV). Läkemedlet används om CMV-infektionen inte försvunnit, eller har återkommit, efter att patienten behandlats med ett annat virushämmande läkemedel.

CMV är ett virus som många bär på utan att få symtom. Viruset förblir vanligtvis vilande i kroppen utan att orsaka någon skada, men om immunsystemet försvagas efter en organ- eller benmärgstransplantation, kan du ha en ökad risk för att bli sjuk av CMV.

2. Vad du behöver veta innan du tar LIVTENCITY

Ta inte LIVTENCITY

- om du är allergisk mot den aktiva substansen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av dessa läkemedel:
 - ganciklovir (används för att behandla CMV-infektion)
 - valganciklovir (används för att behandla CMV-infektion).

Du ska inte ges LIVTENCITY om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar LIVTENCITY.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar LIVTENCITY, om du redan behandlas med ciklosporin, takrolimus, sirolimus eller everolimus (läkemedel som förhindrar avstötning av

transplantat). Fler blodprover kan behövas för att kontrollera blodnivåerna av dessa läkemedel. Höga nivåer av dessa läkemedel kan orsaka allvarliga biverkningar.

Barn och ungdomar

LIVTENCITY ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år, eftersom LIVTENCITY inte har testats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och LIVTENCITY

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen till detta är att LIVTENCITY kan påverka hur andra läkemedel verkar, samtidigt som andra läkemedel kan påverka hur LIVTENCITY verkar. Läkaren eller apotekspersonalen kan tala om för dig om det är säkert att ta LIVTENCITY tillsammans med dina andra läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som du inte får ta tillsammans med LIVTENCITY. Se listan under ”Ta inte LIVTENCITY”.

Tala också om för läkaren om du tar något av följande läkemedel. Läkaren kan nämligen behöva byta ut eller justera dosen av dina läkemedel:

- rifabutin, rifampicin – mot tuberkulos (TB) eller relaterade infektioner
- Johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett växtbaserat läkemedel mot depression och sömnproblem
- statiner som atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – mot högt kolesterol i blodet
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – vanligtvis mot krampanfall (epilepsi)
- efavirenz, etravirin, nevirapin – används för att behandla hivinfektion
- antacida (oral suspension med aluminium- och magnesiumhydroxid) – mot halsbränna eller matsmältningsbesvär på grund av för mycket syra i magen
- famotidin – mot halsbränna eller matsmältningsbesvär på grund av för mycket syra i magen
- digoxin – hjärtläkemedel
- klaritromycin – antibiotika
- ketokonazol och vorikonazol – mot svampinfektioner
- diltiazem – hjärtläkemedel
- dextrometorfan – hostmedicin
- warfarin – blodförtunnande läkemedel
- orala kontraceptiva steroider – p-piller
- midazolam – används som lugnande medel

Du kan be läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om en lista på läkemedel som kan interagera med LIVTENCITY.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. LIVTENCITY rekommenderas inte under graviditet, eftersom läkemedlet inte har studerats under graviditet. Det är inte känt om LIVTENCITY kan skada fostret under graviditeten.

Amning

Om du ammar eller planerar att amma, tala om det för läkaren innan du använder detta läkemedel. Amning rekommenderas inte under behandling med LIVTENCITY, eftersom det inte är känt om LIVTENCITY kan passera över i bröstmjölk och eventuellt påverka det ammade barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

LIVTENCITY har ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

LIVTENCITY innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar LIVTENCITY

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Rekommenderad dos är 400 mg två gånger om dagen. Det innebär att du tar två tabletter LIVTENCITY 200 mg på morgonen och ytterligare två tabletter LIVTENCITY 200 mg på kvällen. Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat, som en hel tablett eller som en krossad tablett.

Om du har tagit för stor mängd av LIVTENCITY

Om du har tagit för mycket LIVTENCITY ska du genast tala om det för läkaren.

Om du har glömt att ta LIVTENCITY

Om du har glömt en dos och det är mindre än 3 timmar till nästa dos enligt doseringsschemat, ska du hoppa över den dos som du glömt och sedan fortsätta med det vanliga doseringsschemat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta LIVTENCITY

Sluta inte ta LIVTENCITY utan att prata med läkaren, även om du känner dig bättre. Om du tar LIVTENCITY som rekommenderat, har du sannolikt störst chans att bli av med CMV-infektionen och/eller CMV-sjukdomen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av biverkningarna nedan.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- smakförändringar
- illamående
- diarré
- kräkningar
- trötthet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- ökade nivåer i blodet av läkemedel som används för att förhindra avstötningar av transplanterat
- magont
- aptitlöshet
- huvudvärk
- viktminskning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LIVTENCITY ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burkens etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är maribavir. Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg maribavir
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:
 - Tablettkärna:
 - Mikrokristallin cellulosa (E460(i)), natriumstärkelseglykolat (se avsnitt 2) och magnesiumstearat (E470b).
 - Filmdragering:
 - Polyvinylalkohol (E1203), makrogol (dvs. polyetylen glykol) (E1521), titandioxid (E171), talk (E553b), briljantblått FCF-aluminiumlack (EU) (E133).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter är blå, ovala, konvexa och märkta med ”SHP” på ena sidan och ”620” på andra sidan.

Tabletterna är förpackade i burkar av polyeten med hög densitet (HDPE) med ett barnskyddande lock. En förpackning innehåller 28, 56 eller 112 (2 x 56) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 Ελλάς 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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.