

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LIVTENCITY 200 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de maribavir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido azul, ovalado y convexo de 15,5 mm, con la inscripción «SHP» en una cara y «620» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LIVTENCITY está indicado para el tratamiento de la infección y/o enfermedad por citomegalovirus (CMV) que es refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o a un trasplante de órganos sólidos (TOS).

Deben tenerse en cuenta las orientaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antivirales.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con LIVTENCITY debe iniciarlo un médico con experiencia en el manejo de pacientes que se han sometido a un trasplante de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas.

Posología

La dosis recomendada de LIVTENCITY es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) dos veces al día, lo que supone una dosis diaria de 800 mg durante 8 semanas. Puede ser necesario individualizar la duración del tratamiento en función de las características clínicas de cada paciente.

Administración conjunta con inductores del CYP3A

No se recomienda la administración conjunta de LIVTENCITY con inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) como rifampicina, rifabutin o hierba de San Juan, debido a la posible disminución de la eficacia de maribavir.

Si no se puede evitar la administración conjunta de LIVTENCITY con otros inductores potentes o moderados del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y fenitoína), la dosis de LIVTENCITY debe aumentarse a 1 200 mg dos veces al día (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Dosis olvidadas

Se debe indicar a los pacientes que si se saltan una dosis de LIVTENCITY y faltan 3 horas o menos para tomar la siguiente dosis, deben saltarse la dosis olvidada y continuar con el horario regular. Los pacientes no deben duplicar la siguiente dosis ni tomar más de la dosis prescrita.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de LIVTENCITY en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado la administración de LIVTENCITY en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), incluyendo los pacientes sometidos a diálisis. No se prevé que se necesiten ajustes de la dosis en pacientes en diálisis debido a la alta unión a proteínas plasmáticas de maribavir (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de LIVTENCITY en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la administración de LIVTENCITY en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se desconoce si la exposición a maribavir aumentará significativamente en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administre LIVTENCITY a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIVTENCITY en pacientes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

LIVTENCITY está destinado a su uso exclusivamente por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. El comprimido recubierto con película puede tomarse como comprimido entero, comprimido triturado o comprimido triturado a través de una sonda nasogástrica u orogástrica.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración conjunta con ganciclovir o valganciclovir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fracaso virológico durante el tratamiento y recidiva posterior al tratamiento

El fracaso virológico puede ocurrir durante y después del tratamiento con LIVTENCITY. La recidiva virológica durante el período posterior al tratamiento suele producirse en un plazo de 4-8 semanas después de la interrupción del tratamiento. Algunas sustituciones de pUL97 asociadas a la resistencia a maribavir confieren resistencia cruzada a ganciclovir y valganciclovir. Se deben controlar los niveles

de ADN del CMV e investigar las mutaciones de resistencia en pacientes que no respondan al tratamiento. Si se detectan mutaciones de resistencia a maribavir, el tratamiento se deberá interrumpir.

Enfermedad por CMV con afectación del SNC

LIVTENCITY no se ha estudiado en pacientes con infección por CMV del SNC. Basándose en datos preclínicos, se espera que la penetración de maribavir en el SNC sea baja en comparación con los niveles plasmáticos (secciones 5.2 y 5.3). Por lo tanto, no se espera que LIVTENCITY sea eficaz en el tratamiento de las infecciones del SNC por CMV (por ejemplo, la meningoencefalitis).

Uso con inmunosupresores

LIVTENCITY tiene el potencial de aumentar las concentraciones de inmunosupresores que son sustratos del citocromo P450 (CYP)3A/P-gp con márgenes terapéuticos estrechos (incluyendo tacrólimus, ciclosporina, sirólimus y everólimus). Los niveles plasmáticos de estos inmunosupresores se deben monitorizar frecuentemente durante el tratamiento con LIVTENCITY, especialmente tras el inicio y después de la interrupción de LIVTENCITY y todas las dosis se deben ajustar, según sea necesario (ver secciones 4.5, 4.8 y 5.2).

Riesgo de reacciones adversas o de reducción del efecto terapéutico debido a las interacciones con otros medicamentos

El uso concomitante de LIVTENCITY y ciertos medicamentos puede dar lugar a interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden dar lugar a:

- posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de los medicamentos concomitantes.
- reducción del efecto terapéutico de LIVTENCITY.

Consulte la tabla 1 para conocer los pasos para prevenir o gestionar estas interacciones conocidas o potencialmente significativas con otros medicamentos, incluyendo las recomendaciones de dosificación (ver secciones 4.3 y 4.5).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre maribavir

Maribavir se metaboliza principalmente por el CYP3A y es de esperar que los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A afecten al aclaramiento de maribavir (ver sección 5.2).

La administración conjunta de maribavir y de medicamentos inhibidores del CYP3A puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de maribavir (ver sección 5.2). Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis cuando maribavir se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A.

Se prevé que la administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A (como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz y hierba de San Juan) disminuya significativamente las concentraciones plasmáticas de maribavir, lo que puede dar lugar a una disminución de la eficacia. Por lo tanto, deben considerarse medicamentos alternativos sin potencial de inducción del CYP3A. No se recomienda la administración concomitante de maribavir con los inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina o hierba de San Juan.

Si no se puede evitar la administración concomitante de maribavir con otros inductores potentes o moderados de CYP3A (p. ej., carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y fenitoína), la dosis de maribavir debe aumentarse a 1 200 mg dos veces al día (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efecto de maribavir sobre otros medicamentos

La administración conjunta de maribavir con valganciclovir y ganciclovir está contraindicada (ver sección 4.3). Maribavir puede antagonizar el efecto antiviral de ganciclovir y valganciclovir al inhibir la serina/treonina cinasa de la UL97 del CMV humano, que es necesaria para la activación/fosforilación de ganciclovir y valganciclovir (ver secciones 4.3 y 5.1).

A concentraciones terapéuticas, no se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando maribavir se administra conjuntamente con sustratos de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 y 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; bomba de exportación de sales biliares (BSEP); proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)/2K; transportadores de aniones orgánicos (OAT)1; transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2; polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3 según los resultados de la interacción *in vitro* y clínica (tabla 1 y sección 5.2).

Maribavir actuó como un inductor de la enzima CYP1A2 *in vitro*. No hay datos clínicos disponibles que excluyan el riesgo de interacción mediante la inducción de CYP1A2 *in vivo*. Por lo tanto, se debe evitar la administración conjunta de maribavir y medicamentos que sean sustratos sensibles de CYP1A2 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, tizanidina y teofilina) a causa del riesgo de la ausencia de eficacia de los sustratos de CYP1A2.

La administración conjunta de maribavir aumentó las concentraciones plasmáticas de tacrolimus (ver tabla 1). Cuando los inmunosupresores tacrolimus, ciclosporina, everolimus o sirolimus se administran conjuntamente con maribavir, se deben controlar los niveles de inmunosupresores frecuentemente durante todo el tratamiento con maribavir, especialmente tras el inicio y después de la interrupción de maribavir y se debe ajustar la dosis, cuando sea necesario (ver sección 4.4 y tabla 1).

Maribavir inhibió el transportador de P-gp *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. En un estudio clínico, la administración conjunta de maribavir aumentó las concentraciones plasmáticas de digoxina (ver tabla 1). Por tanto, se debe tener precaución cuando se administren conjuntamente maribavir y sustratos de P-gp sensibles (por ejemplo, digoxina, dabigatrán). Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y puede ser necesario reducir la dosis de digoxina, según sea necesario (ver tabla 1).

Maribavir inhibió el transportador BCRP *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, se espera que la administración conjunta de maribavir con sustratos sensibles de la BCRP, como rosuvastatina, aumente su exposición y produzca efectos indeseables.

In vitro, maribavir inhibe la OAT3, por lo que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por la OAT3 (por ejemplo, ciprofloxacino, imipenem y cilastatina).

In vitro, maribavir inhibe la MATE1. No hay datos clínicos disponibles sobre si la administración concomitante de maribavir con sustratos sensibles de la MATE1 (p. ej., metformina) podría dar lugar a interacciones clínicamente relevantes.

Información general

Si se ajustan las dosis de los medicamentos concomitantes debido al tratamiento con maribavir, las dosis deben reajustarse una vez finalizado el tratamiento con maribavir. En la tabla 1 se indican las interacciones de medicamentos establecidas o potencialmente significativas desde el punto de vista clínico. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con maribavir o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con maribavir (ver secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 1: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos.

Medicamento por área terapéutica	Efecto sobre la proporción media geométrica (IC del 90 %) (mecanismo de acción probable)	Recomendación relativa a la administración conjunta con maribavir
Agentes reductores de ácidos		
antiácido (suspensión oral de hidróxido de aluminio y magnesio) (20 ml dosis única, maribavir 100 mg dosis única)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83, 0,96) C _{máx} 0,84 (0,75, 0,94)	No es necesario ajustar la dosis.
famotidina	Interacción no estudiada. Se espera: ↔ maribavir	No es necesario ajustar la dosis.
pantoprazol	Interacción no estudiada. Se espera: ↔ maribavir	No es necesario ajustar la dosis.
omeprazol	↔ maribavir ↑ cociente de las concentraciones plasmáticas omeprazol/5-hidroxiomeprazol 1,71 (1,51, 1,92) 2 horas tras la dosis (inhibición de CYP2C19)	No es necesario ajustar la dosis.
Antiarrítmicos		
digoxina (0,5 mg dosis única, maribavir 400 mg dos veces al día)	↔ digoxina AUC 1,21 (1,10, 1,32) C _{máx} 1,25 (1,13, 1,38) (inhibición de la P-gp)	Tenga precaución cuando se administren conjuntamente maribavir y digoxina. Controle las concentraciones séricas de digoxina. Puede ser necesario reducir la dosis de sustratos de P-gp sensibles como la digoxina cuando se administra conjuntamente con maribavir.
Antibióticos		
claritromicina	Interacción no estudiada. Se espera: ↑ maribavir (inhibición del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Anticonvulsivos		
carbamazepina fenobarbital fenitoína	Interacción no estudiada. Se espera: ↓ maribavir (inducción del CYP3A)	Se recomienda ajustar la dosis de maribavir a 1 200 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con estos anticonvulsivos.
Antifúngicos		
ketoconazol (400 mg dosis única, maribavir 400 mg dosis única)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44, 1,63) C _{máx} 1,10 (1,01, 1,19) (inhibición del CYP3A y P-gp)	No es necesario ajustar la dosis.
voriconazol (200 mg dos veces al día, maribavir 400 mg dos veces al día)	Se espera: ↑ maribavir (inhibición del CYP3A) ↔ voriconazol AUC 0,93 (0,83, 1,05) C _{máx} 1,00 (0,87, 1,15) (inhibición del CYP2C19)	No es necesario ajustar la dosis.

Medicamento por área terapéutica	Efecto sobre la proporción media geométrica (IC del 90 %) (mecanismo de acción probable)	Recomendación relativa a la administración conjunta con maribavir
Antihipertensores		
diltiazem	Interacción no estudiada. Se espera: ↑ maribavir (inhibición del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Antimicobacterianos		
rifabutina	Interacción no estudiada. Se espera: ↓ maribavir (inducción del CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de maribavir y rifabutina debido a la posible disminución de la eficacia de maribavir.
rifampicina (600 mg una vez al día, maribavir 400 mg dos veces al día)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36, 0,44) C _{máx} 0,61 (0,52, 0,72) C _{mín} 0,18 (0,14, 0,25) (inducción de CYP3A y CYP1A2)	No se recomienda la administración conjunta de maribavir y rifampicina debido a la posible disminución de la eficacia de maribavir.
Antitusígenos		
dextrometorfano (30 mg dosis única, maribavir 400 mg dos veces al día)	↔ dextrorfano AUC 0,97 (0,94, 1,00) C _{máx} 0,94 (0,88, 1,01) (inhibición del CYP2D6)	No es necesario ajustar la dosis.
Estimulantes del SNC		
Productos a base de plantas		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. Se espera: ↓ maribavir (inducción del CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de maribavir y la hierba de San Juan debido a la posible disminución de la eficacia de maribavir.
Agentes antivirales del VIH		
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa		
Efavirenz Etravirina Nevirapina	Interacción no estudiada. Se espera: ↓ maribavir (inducción del CYP3A)	Se recomienda ajustar la dosis de maribavir a 1200 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con estos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa		
Tenofovir disoproxil Tenofovir alafenamida Abacavir Lamivudina Emtricitabina	Interacción no estudiada. Se espera: ↔ maribavir ↔ inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la proteasa		
inhibidores de la proteasa reforzados con ritonavir (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interacción no estudiada. Se espera: ↑ maribavir (inhibición del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la transferencia de la cadena de la integrasa		
dolutegravir	Interacción no estudiada. Se espera: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	No es necesario ajustar la dosis.

Medicamento por área terapéutica	Efecto sobre la proporción media geométrica (IC del 90 %) (mecanismo de acción probable)	Recomendación relativa a la administración conjunta con maribavir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
atorvastatina fluvastatina simvastatina	Interacción no estudiada. Se espera: ↑ inhibidores de la HMG-CoA reductasa (inhibición de la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis.
rosuvastatina ^a	Interacción no estudiada. Se espera: ↑ rosuvastatina (inhibición de la BCRP)	Se debe controlar estrechamente al paciente para detectar acontecimientos relacionados con rosuvastatina, especialmente la aparición de miopatía y rabdomiólisis.
Inmunosupresores		
ciclosporina ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interacción no estudiada. Se espera: ↑ ciclosporina, everolimus, sirolimus (inhibición de CYP3A/P-gp)	Controle con frecuencia los niveles de ciclosporina, everolimus y sirolimus, especialmente tras el inicio y después de la interrupción de <u>maribavir</u> y ajuste la dosis, según sea necesario.
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) (inhibición de CYP3A/P-gp)	Controle con frecuencia los niveles de tacrolimus, especialmente tras el inicio y después de la interrupción de <u>maribavir</u> y ajuste la dosis, según sea necesario.
Anticoagulantes orales		
warfarina (10 mg dosis única, maribavir 400 mg dos veces al día)	↔ S-warfarina AUC 1,01 (0,95, 1,07) (inhibición del CYP2C9)	No es necesario ajustar la dosis.
Anticonceptivos orales		
esteroides anticonceptivos orales de acción sistémica	Interacción no estudiada. Se espera: ↔ esteroides anticonceptivos orales (inhibición del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Sedantes		
midazolam (0,075 mg/kg dosis única, maribavir 400 mg dos veces al día durante 7 días)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79, 1,00) C _{máx} 0,82 (0,70, 0,96)	No es necesario ajustar la dosis.

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios

IC = intervalo de confianza

*AUC_{0-∞} para la dosis única, AUC₀₋₁₂ para la dosis doble diaria.

Nota: la tabla no es exhaustiva, pero proporciona ejemplos de interacciones clínicamente relevantes.

^a Consulte la correspondiente información sobre la prescripción.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de maribavir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar LIVTENCITY durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

No se espera que maribavir afecte a las concentraciones plasmáticas de los esteroides anticonceptivos orales de acción sistémica (ver sección 4.5).

Lactancia

Se desconoce si maribavir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con LIVTENCITY.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos con LIVTENCITY. No se observaron efectos sobre la fertilidad ni el rendimiento reproductivo en ratas en un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario; sin embargo, se observó una disminución de la velocidad espermática en línea recta para dosis ≥ 100 mg/kg/día (que se estima que es < 1 vez la exposición humana a la dosis humana recomendada [DHR]). En estudios no clínicos realizados en ratas y monos no se observaron efectos sobre los órganos reproductores, ni en machos ni en hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de LIVTENCITY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas se recogieron durante la fase de tratamiento y la fase de seguimiento hasta la semana 20 del estudio de fase 3 (ver sección 5.1). La media de exposiciones (SD) para LIVTENCITY fue de 48,6 (13,82) días con un máximo de 60 días. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que se produjeron en al menos el 10 % de los sujetos del grupo de LIVTENCITY fueron: alteraciones del gusto (46 %), náuseas (21 %), diarrea (19 %), vómitos (14 %) y fatiga (12 %). Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron la diarrea (2 %) y las náuseas, la disminución de peso, la fatiga, el aumento del nivel de fármacos inmunosupresores y los vómitos (todos se produjeron en menos del 1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas con LIVTENCITY

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Alteración del gusto*
	Frecuentes	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos
	Frecuentes	Dolor abdominal superior
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
	Frecuentes	Disminución del apetito
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento del nivel de medicamentos inmunosupresores*, disminución de peso

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**Alteración del gusto*

Las alteraciones del gusto (comprendidas en los términos preferentes comunicados de ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto) se presentaron en el 46 % de los pacientes tratados con LIVTENCITY. Estos acontecimientos rara vez ocasionaron la interrupción de LIVTENCITY (0,9 %) y, en la mayoría de los pacientes, se resolvieron mientras los pacientes seguían con el tratamiento (37 %) o en una mediana de 7 días (estimación de Kaplan-Meier, IC del 95 %: 4-8 días) tras la interrupción del tratamiento.

Aumentos de los niveles plasmáticos de inmunosupresores

El aumento del nivel de fármacos inmunosupresores (que incluye los términos preferentes de aumento del nivel de fármacos inmunosupresores y aumento del nivel de fármacos) se produjo en el 9% de los pacientes tratados con LIVTENCITY. LIVTENCITY tiene el potencial de aumentar las concentraciones farmacológicas de los inmunosupresores que son sustratos de CYP3A y/o P-gp con intervalos terapéuticos estrechos (incluyendo tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everolimus). (Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

En el estudio 303, se produjo una sobredosis accidental de una única dosis extra en 1 sujeto tratado con LIVTENCITY el día 13 (dosis diaria total de 1 200 mg). No se notificaron reacciones adversas.

En el estudio 202, se expusieron 40 sujetos a una dosis de 800 mg dos veces al día y se expusieron 40 sujetos a 1 200 mg dos veces al día durante una media de aproximadamente 90 días. En el estudio 203, se expusieron 40 sujetos a una dosis de 800 mg dos veces al día y se expusieron 39 sujetos a 1 200 mg dos veces al día durante un máximo de 177 días. No hubo diferencias apreciables en el perfil de seguridad en ninguno de los dos estudios en comparación con el grupo de 400 mg dos veces al día del estudio 303, en el que los sujetos recibieron maribavir durante un máximo de 60 días.

No se conoce ningún antídoto específico de maribavir. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar reacciones adversas y aplicar un tratamiento sintomático adecuado. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas de maribavir, es poco probable que la diálisis reduzca significativamente las concentraciones plasmáticas de maribavir.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: J05AX10.

Mecanismo de acción

Maribavir es un inhibidor competitivo de la proteína quinasa UL97. La inhibición de la UL97 se produce en la fase de replicación del ADN viral, inhibiendo la serina/treonina cinasa de la UL97 mediante la inhibición competitiva de la unión de ATP al sitio de unión de ATP de la cinasa, sin afectar al proceso de maduración del concatenador, aboliendo la fosfotransferasa que inhibe la replicación y maduración del ADN del CMV, la encapsidación del ADN del CMV y la salida nuclear del ADN del CMV.

Actividad antiviral

Maribavir inhibió la replicación del CMV humano en ensayos de reducción de la producción de viriones, hibridación del ADN y reducción de placas en células de línea celular de fibroblastos de pulmón humano (MRC-5), riñón embrionario humano (HEK) y fibroblastos de prepucio humano (MRHF). Los valores de la EC₅₀ oscilaron entre 0,03 y 2,2 µM, dependiendo de la línea celular y del variable del ensayo. También se ha evaluado la actividad antiviral de maribavir en cultivos celulares frente a aislados clínicos de CMV. La mediana de los valores de la EC₅₀ fue de 0,1 µM (n = 10, intervalo 0,03-0,13 µM) y 0,28 µM (n = 10, intervalo 0,12-0,56 µM) mediante ensayos de hibridación de ADN y de reducción de placas, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en los valores de la EC₅₀ entre los cuatro genotipos de la glicoproteína B del CMV humano (N = 2, 1, 4 y 1 para gB1, gB2, gB3 y gB4, respectivamente).

Actividad antiviral combinada

Cuando se ensayó maribavir en combinación *in vitro* con otros compuestos antivirales, se observó un fuerte antagonismo con ganciclovir.

No se observó antagonismo en combinación con cidofovir, foscarnet y letermovir.

Resistencia viral

En cultivo celular

Maribavir no afecta a la ADN polimerasa codificada en UL54 que, cuando presenta ciertas mutaciones, confiere resistencia a ganciclovir/valganciclovir, foscarnet y/o cidofovir. Se han identificado mutaciones que confieren resistencia a maribavir en el gen UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L e Y617del. Estas mutaciones confieren un aumento de la resistencia que oscila entre 3,5 veces y >200 veces en los valores de la EC₅₀. Las variantes del gen UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC y 301311del) solo confirieron una leve resistencia a maribavir (aumento <5 veces de la EC₅₀), mientras que L335P confirió una alta resistencia a maribavir.

En los estudios clínicos

En los estudios 202 y 203 de fase 2 que evaluaron maribavir en 279 receptores de TCMH o TOS, los datos de genotipado de pUL97 posteriores al tratamiento de 23 de los 29 pacientes que inicialmente lograron la reducción de la viremia y posteriormente experimentaron una infección recurrente por CMV mientras recibían maribavir mostraron 17 pacientes con las mutaciones T409M o H411Y y 6 pacientes con la mutación C480F. De los 25 pacientes que no respondieron tras >14 días de

tratamiento con maribavir, 9 tenían las mutaciones T409M o H411Y, y 5 pacientes tenían la mutación C480F. Se realizó un genotipado adicional de pUL27 en 39 pacientes del estudio 202 y en 43 pacientes del estudio 203. La única sustitución de aminoácidos asociada a la resistencia en pUL27 que no se detectó al inicio fue G344D. El análisis fenotípico de las recombinantes pUL27 y pUL97 mostró que las mutaciones T409M, H411Y y C480F de pUL97 ocasionaron un aumento de 78, 15 y 224 veces respectivamente en la EC₅₀ de maribavir en comparación con la cepa de tipo salvaje, mientras que la mutación G344D de pUL27 no presentó ninguna diferencia en la EC₅₀ de maribavir en comparación con la cepa de tipo salvaje.

En el estudio 303 de fase 3 que evaluaba maribavir en pacientes con resistencia fenotípica al valganciclovir/ganciclovir, se realizó un análisis de la secuencia de ADN de todas las regiones codificantes de pUL97 y pUL27 en 134 secuencias pareadas de pacientes tratados con maribavir. Las sustituciones de pUL97 emergentes al tratamiento F342Y (4,5 veces), T409M (78 veces), H411L/N/Y (69, 9 y 12 veces, respectivamente) y/o C480F (224 veces) se detectaron en 60 sujetos y se asociaron con la ausencia de respuesta (en 47 sujetos fracasó el tratamiento y en 13 sujetos hubo una recaída). Un sujeto con la sustitución L193F de pUL27 (susceptibilidad 2,6 veces menor a maribavir) al inicio del estudio no cumplió la variable primaria. Además, las siguientes mutaciones múltiples se asociaron con la ausencia de respuesta; F342Y+T409M+H411N (78 veces), C480F+H411L+H411Y (224 veces), F342Y+H411Y (56 veces), T409M+C480F (224 veces) y H411Y+C480F (224 veces).

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre maribavir y ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV) en cultivos celulares y en estudios clínicos. En el estudio 303 de fase 3, un total de 44 pacientes del grupo de maribavir tuvieron sustituciones asociadas a la resistencia (RSA) surgidas durante el tratamiento en el tratamiento asignado por el investigador (IAT). De estos, 24 tuvieron RSA C480F o F342Y surgidas durante el tratamiento, ambas con resistencia cruzada tanto a ganciclovir/valganciclovir como a maribavir. De estos 24 pacientes, 1 (4 %) alcanzó el criterio principal de valoración. En general, solo ocho de estos 44 pacientes alcanzaron el criterio principal de valoración.

Las sustituciones F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L e Y617del, asociadas a la resistencia a vGCV/GCV de pUL97, reducen la susceptibilidad a maribavir más de 4,5 veces. No se han evaluado otras vías de resistencia a vGCV/GCV respecto a su resistencia cruzada a maribavir. Las sustituciones de la polimerasa del ADN de pUL54 que confieren resistencia a vGCV/GCV, a cidofovir o a foscarnet siguen siendo susceptibles a maribavir.

Las sustituciones F342Y y C480F de pUL97 son sustituciones asociadas a la resistencia emergente a maribavir que confieren una sensibilidad >1,5 veces menor al vGCV/GCV, una reducción que se asocia a la resistencia fenotípica a vGCV/GCV. No se ha determinado la importancia clínica de esta resistencia cruzada a vGCV/GCV para estas sustituciones. Los virus resistentes a maribavir siguieron siendo sensibles a cidofovir y a foscarnet. Además, no hay informes de ninguna sustitución de pUL27 asociada a la resistencia a maribavir en la que se haya evaluado la resistencia cruzada a vGCV/GCV, cidofovir o foscarnet. Dada la falta de sustituciones asociadas a la resistencia para estos fármacos relacionadas con pUL27, no se espera que haya resistencia cruzada para las sustituciones de pUL27 de maribavir.

Eficacia clínica

Un estudio de superioridad de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo (estudio SHP620-303) evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con LIVTENCITY en comparación con el tratamiento asignado por el investigador (IAT) en 352 receptores de TCMH y TOS con infecciones por CMV refractarias al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir, incluidas las infecciones por CMV con o sin resistencia confirmada a 1 o varios agentes anti-CMV. Se definió la infección por CMV refractaria como el fracaso documentado para lograr una disminución de >1 log₁₀ en el nivel de ADN del CMV en sangre completa o plasma después de un tratamiento durante 14 días o más con ganciclovir intravenoso/valganciclovir oral, foscarnet intravenoso o cidofovir intravenoso.

Esta definición se aplicó a la infección actual por CMV y al agente anti-CMV administrado más recientemente.

Los pacientes se estratificaron por tipo de trasplante (TCMH o TOS) y los niveles de ADN del CMV de cribado y, a continuación, se dividieron aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir LIVTENCITY 400 mg dos veces al día o el IAT (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir) durante un periodo de tratamiento de 8 semanas y una fase de seguimiento de 12 semanas.

La edad media de los sujetos del ensayo fue de 53 años y la mayoría de los sujetos eran hombres (61 %), blancos (76 %) y no hispanos o latinos (83 %), con distribuciones similares en los dos grupos de tratamiento. Las características iniciales de la enfermedad se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Resumen de las características de la enfermedad inicial de la población del estudio 303.

Característica^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg dos veces al día (N = 235)
IAT antes de la aleatorización, n (%)^b		
Ganciclovir/ Valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT después de la aleatorización, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	n/d
Ganciclovir/ Valganciclovir	56 (48)	n/d
Cidofovir	6 (5)	n/d
Foscarnet + Ganciclovir/Valganciclovir	7 (6)	n/d
Tipo de trasplante, n (%)		
TCMH	48 (41)	93 (40)
TOS ^c	69 (59)	142 (60)
Riñón ^d	32 (46)	74 (52)
Pulmón ^d	22 (32)	40 (28)
Corazón ^d	9 (13)	14 (10)
Múltiple ^d	5 (7)	5 (4)
Hígado ^d	1 (1)	6 (4)
Páncreas ^d	0	2 (1)
Intestino ^d	0	1 (1)
Categoría de niveles de ADN del CMV según el laboratorio central, n (%)^c		
Alta	7 (6)	14 (6)
Intermedia	25 (21)	68 (29)
Baja	85 (73)	153 (65)
Infección sintomática por CMV inicial^f		
No	109 (93)	214 (91)
Sí ^f	8 (7)	21 (9)
Síndrome CMV (solo TOS), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Enfermedad invasiva del tejido, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = citomegalovirus, ADN = ácido desoxirribonucleico, TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas, IAT = tratamiento asignado por el investigador contra el CMV, máx = máximo, mín = mínimo, N = número de pacientes, TOS = trasplante de órganos sólidos.

^a El valor inicial se definió como el último valor antes o en la fecha de la primera dosis del tratamiento asignado al estudio o la fecha de aleatorización para los pacientes que no recibieron el tratamiento asignado por el estudio.

^b Los porcentajes se basan en el número de sujetos del conjunto aleatorizado dentro de cada columna. Agente anti-CMV más reciente, utilizado para confirmar los criterios de elegibilidad refractaria.

^c Trasplante más reciente.

^d Los porcentajes se basan en el número de pacientes de la categoría.

^e Se definió la carga viral para el análisis por los resultados de la qPCR del ADN del CMV en plasma del laboratorio central especializado inicial como alta ($\geq 91\ 000$ UI/ml), intermedia ($\geq 9\ 100$ y $< 91\ 000$ UI/ml) y baja (< 9100 UI/ml).

^f Confirmado por el comité de adjudicación de criterios de valoración (EAC).

^g Los pacientes podían tener el síndrome del CMV y la enfermedad invasiva del tejido.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la reducción de la viremia confirmada por CMV (concentración plasmática de ADN del CMV por debajo del límite inferior de cuantificación <LLOQ; es decir, < 137 UI/ml) en la semana 8 de tratamiento, independientemente de que se interrumpiera el tratamiento asignado por el estudio antes del final de las 8 semanas estipuladas de terapia. El criterio de valoración secundario clave fue la reducción de la viremia por CMV y el control de los síntomas de la infección por CMV en la semana 8, con el mantenimiento de este efecto del tratamiento hasta la semana 16 del estudio. El control de los síntomas de la infección por CMV se definió como la resolución o la mejora de la enfermedad invasiva de los tejidos o del síndrome del CMV para los pacientes sintomáticos al inicio, o la ausencia de nuevos síntomas para los pacientes asintomáticos al inicio.

Para el criterio de valoración principal, LIVTENCITY fue superior a IAT (56 % frente a 24 %, respectivamente, $p < 0,001$). Para el criterio de valoración secundario clave, el 19 % frente al 10 % logró tanto la reducción de la viremia por CMV como el control de los síntomas de la infección por CMV en el grupo de LIVTENCITY y de IAT, respectivamente ($p = 0,013$) (ver tabla 4).

Tabla 4: Análisis de los criterios de valoración de la eficacia principal y secundario clave (conjunto aleatorizado) en el estudio 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg dos veces al día (N = 235) n (%)
Criterio de valoración principal: Respuesta de reducción de la viremia por CMV en la semana 8		
Global		
Pacientes con respuesta	28 (24)	131 (56)
Diferencia ajustada en la proporción de pacientes con respuesta (IC del 95 %) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
valor p: ajustado ^a		<0,001
Criterio de valoración secundario clave: Lograr la reducción de la viremia por CMV y el control de los síntomas de la infección por CMV^b en la semana 8, con mantenimiento hasta la semana 16^b		
Global		
Pacientes con respuesta	12 (10)	44 (19)
Diferencia ajustada en la proporción de pacientes con respuesta (IC del 95 %) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
valor p: ajustado ^a		0,013

IC = intervalo de confianza; CMV = citomegalovirus; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas; IAT = tratamiento asignado por el investigador contra el CMV; N = número de pacientes; TOS = trasplante de órganos sólidos.

^a Se utilizó un enfoque de media ponderada de Cochran-Mantel-Haenszel para la diferencia ajustada en la proporción (maribavir-IAT), el correspondiente IC del 95 % y el valor p después de ajustar por el tipo de trasplante y la concentración plasmática inicial de ADN de CMV.

^b El control de los síntomas de la infección por CMV se definió como la resolución o la mejora de la enfermedad invasiva de los tejidos o del síndrome del CMV para los pacientes sintomáticos al inicio, o la ausencia de nuevos síntomas para los pacientes asintomáticos al inicio.

El efecto del tratamiento fue consistente en el tipo de trasplante, el grupo de edad y la presencia de síndrome/enfermedad por CMV al inicio del estudio. Sin embargo, LIVTENCITY fue menos eficaz en sujetos con niveles elevados de ADN del CMV ($\geq 50\ 000$ UI/ml) y en pacientes con ausencia de resistencia genotípica (ver tabla 5).

Tabla 5: Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento por subgrupo en el Estudio 303

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg Dos veces al día (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Tipo de trasplante				
TOS	18/69	26	79/142	56
TCMH	10/48	21	52/93	56
Carga viral de ADN del CMV al inicio del estudio				
Baja	21/85	25	95/153	62
Intermedia/Alta	7/32	22	36/82	44
Resistencia genotípica a otros agentes anti-CMV				
Sí	14/69	20	76/121	63
No	11/34	32	42/96	44
Síndrome/enfermedad por CMV al inicio del estudio				
Sí	1/8	13	10/21	48
No	27/109	25	121/214	57
Grupo de edad				
18 a 44 años	8/32	25	28/55	51
45 a 64 años	19/69	28	71/126	56
≥ 65 años	1/16	6	32/54	59

CMV = citomegalovirus, ADN = ácido desoxirribonucleico, TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas, TOS = trasplante de órganos sólidos

Recurrencia

La variable secundaria de la recurrencia de viremia por CMV se comunicó en el 57 % de los pacientes tratados con maribavir y en el 34 % de los pacientes tratados con el IAT. De estos, el 18 % del grupo de maribavir presentaron una recurrencia de la viremia por CMV durante el tratamiento en comparación con el 12 % del grupo del IAT. La recurrencia de la viremia por CMV durante el seguimiento se observó en el 39 % de los pacientes del grupo de maribavir y en el 22 % de los pacientes del grupo del IAT.

Mortalidad global: Se evaluó la mortalidad por todas las causas durante todo el periodo de estudio. Un porcentaje similar de sujetos en cada grupo de tratamiento falleció durante el ensayo (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con LIVTENCITY en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la infección por citomegalovirus (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La actividad farmacológica de maribavir se debe al medicamento principal. Se ha caracterizado la farmacocinética de maribavir tras su administración oral en sujetos sanos y en pacientes sometidos a trasplante. La exposición a maribavir aumentó aproximadamente de forma proporcional a la dosis. En sujetos sanos, la media geométrica en estado estacionario de los valores AUC_{0-t} , $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ fue de

101 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 16,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 2,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente, tras dosis orales de maribavir de 400 mg dos veces al día.

En los receptores de trasplantes, la exposición a maribavir en estado estacionario tras la administración oral de dosis de 400 mg dos veces al día se indica a continuación, basándose en un análisis farmacocinético poblacional. El estado estacionario se alcanzó en 2 días, con una relación de acumulación de 1,47 para el AUC y 1,37 para la $C_{\text{máx}}$. La variabilidad intrasujeto (<22 %) e intersujeto (<37 %) de los parámetros farmacocinéticos de maribavir es de baja a moderada.

Tabla 6: Propiedades farmacocinéticas de maribavir en receptores de trasplantes según un análisis farmacocinético poblacional

Parámetro GM (% CV)	AUC _{0-$\tau_{\text{máx}}$} $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	$C_{\text{máx}}$ $\mu\text{g}/\text{ml}$	$C_{\text{mín}}$ $\mu\text{g}/\text{ml}$
Maribavir 400 mg dos veces al día	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
GM: Media geométrica, % CV: Coeficiente de variación geométrica			

Absorción

Maribavir se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas entre 1,0 y 3,0 horas después de la dosis. La exposición a maribavir no se ve afectada cuando se tritura el comprimido, se administra el comprimido triturado a través de sondas nasogástricas (NG)/orogástricas o se administra conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones (IBP), antagonistas de los receptores H_2 de la histamina (bloqueadores H_2) o antiácidos.

Efecto de los alimentos

En sujetos sanos, la administración oral de una dosis única de 400 mg de maribavir con una comida rica en grasas y elvada en calorías no produjo ningún cambio en la exposición global (AUC) y ocasionó una disminución del 28 % de la $C_{\text{máx}}$ de maribavir, que no se consideró clínicamente relevante.

Distribución

Basándose en los análisis farmacocinéticos poblacionales, se estima que el volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 24,9 l.

La unión *in vitro* de maribavir a las proteínas plasmáticas humanas fue del 98,0 % en el intervalo de concentración de 0,05-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La unión proteica *ex vivo* de maribavir (98,5 %-99,0 %) fue coherente con los datos *in vitro*, sin que se observaran diferencias aparentes entre los sujetos sanos, los sujetos con insuficiencia hepática (moderada) o renal (leve, moderada o grave), los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los pacientes sometidos a trasplante.

Maribavir puede atravesar la barrera hematoencefálica en humanos pero, se espera que la penetración en el SNC sea baja en comparación con los niveles plasmáticos (ver secciones 4.4 y 5.3).

Los datos *in vitro* indican que maribavir es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1). Los cambios en las concentraciones plasmáticas de maribavir debidos a la inhibición de la P-gp/BCRP/OCT1 no fueron clínicamente relevantes.

Biotransformación

Maribavir se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático a través del CYP3A4 (fracción metabolizada por la vía metabólica primaria estimada en al menos un 35 %), con contribución secundaria del CYP1A2 (fracción metabolizada estimada en no más del 25 %). El principal metabolito de maribavir se forma por la N-desalquilación de la fracción isopropílica y se considera

farmacológicamente inactivo. La relación metabólica de este metabolito principal en el plasma fue de 0,15-0,20. Varias enzimas UGT, en concreto, UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 y posiblemente UGT1A9, participan en la glucuronidación de maribavir en los seres humanos; sin embargo, la contribución de la glucuronidación al aclaramiento general de maribavir es baja según los datos *in vitro*.

Según los estudios *In vitro*, el metabolismo de maribavir no está mediado por CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 o UGT2B15.

Eliminación

La semivida de eliminación y el aclaramiento oral de maribavir se estiman en 4,3 horas y 2,67 l/h, respectivamente, en pacientes sometidos a trasplante. Tras la administración oral de una dosis única de [¹⁴C]-maribavir, se recuperó aproximadamente el 61 % y el 14 % de la radiactividad en la orina y las heces, respectivamente, principalmente como el metabolito principal e inactivo. La excreción urinaria de maribavir inalterado es mínima.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se observó ningún efecto clínicamente significativo de la insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina medido entre 12 y 70 ml/min) sobre los parámetros farmacocinéticos de maribavir total tras una dosis única de 400 mg de maribavir. La diferencia en los parámetros farmacocinéticos de maribavir entre los sujetos con insuficiencia renal leve/moderada o grave y los sujetos con función renal normal fue <9%. Como maribavir se une firmemente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

No se observó ningún efecto clínicamente significativo de la insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh, puntuación de 7-9) sobre los parámetros farmacocinéticos de maribavir total o no unido tras una dosis única de 200 mg de maribavir. En comparación con los sujetos sanos de control, el AUC y la C_{máx} fueron un 26 % y un 35 % mayores, respectivamente, en los sujetos con insuficiencia hepática moderada. Se desconoce si la exposición a maribavir aumentará en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edad, sexo, raza, origen étnico y peso

La edad (18-79 años), el sexo, la raza (caucásica, negra, asiática u otras), el origen étnico (hispano/latino o no hispano/latino) y el peso corporal (de 36 a 141 kg) no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de maribavir según el análisis farmacocinético poblacional.

Tipos de trasplante

Los tipos de trasplante (TCMH frente a TOS) o entre los tipos de TOS (hígado, pulmón, riñón o corazón) o la presencia de una enfermedad injerto contra huésped (EICH) gastrointestinal (GI) no tienen un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de maribavir.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

General

En ratas y monos se observó anemia regenerativa e hiperplasia de las células de la mucosa del tracto intestinal, observada con deshidratación, junto con observaciones clínicas de heces blandas a líquidas

y cambios electrolíticos (solo en monos). No se estableció un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en monos y fue <100 mg/kg/día, que es aproximadamente 0,25 la exposición humana a la dosis humana recomendada (DHR). En ratas, el NOAEL fue de 25 mg/kg/día, de modo que la exposición fue de 0,05 y 0,1 veces la exposición humana para la DHR en machos y hembras, respectivamente.

Maribavir no demostró fototoxicidad *in vitro*, por lo que se considera improbable el potencial de fototoxicidad en humanos.

Maribavir se detectó a niveles bajos en el plexo coroideo de las ratas y en el cerebro y el LCR del mono (ver secciones 4.4 y 5.2).

Carcinogénesis

No se identificó ningún potencial carcinogénico en ratas hasta 100 mg/kg/día, de modo que las exposiciones en machos y hembras fueron 0,2 y 0,36 veces respectivamente, la exposición humana para la DHR. En ratones machos, un aumento equívoco de la incidencia de hemangioma, hemangiosarcoma y hemangioma/hemangiosarcoma combinados en múltiples tejidos a 150 mg/kg/día es de relevancia incierta en términos de su traducción al riesgo humano, dada la ausencia de efecto en ratones hembra o en ratas tras 104 semanas de administración, la ausencia de efectos proliferativos neoplásicos en ratones macho y hembra tras 13 semanas de administración, el paquete de genotoxicidad negativo y la diferencia en la duración de la administración en humanos. No hubo hallazgos carcinogénicos con la siguiente dosis más baja de 75 mg/kg/día, que es aproximadamente 0,35 y 0,25 en machos y hembras, respectivamente, la exposición humana para la DHR.

Mutagénesis

Maribavir no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana, ni clastogénico en el ensayo de micronúcleos en la médula ósea. En ensayos con linfomas de ratón, maribavir demostró un potencial mutagénico en ausencia de activación metabólica y los resultados fueron equívocos en presencia de activación metabólica. En general, la ponderación de las pruebas indica que maribavir no presenta potencial genotóxico.

Reproducción

Fertilidad

En el estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, maribavir no produjo ningún efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en ratas macho se observaron disminuciones en la velocidad espermática en línea recta, a dosis ≥ 100 mg/kg/día (que se estima que es menor que la exposición humana para la DHR), pero sin ningún impacto en la fertilidad masculina.

Desarrollo prenatal y postnatal

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, maribavir no fue teratogénico y no tuvo ningún efecto sobre el crecimiento o el desarrollo embrionario a dosis de hasta 400 mg/kg/día. Se observó una disminución del número de fetos viables debido al aumento de las reabsorciones tempranas y de las pérdidas tras la implantación en las hembras con todas las dosis de maribavir probadas que también eran tóxicas para la madre. La dosis más baja correspondía aproximadamente a la mitad de la exposición humana para la DHR. En el estudio de toxicidad para el desarrollo prenatal y postnatal realizado en ratas, se observó una disminución de la supervivencia de las crías debido a los escasos cuidados maternos y un menor aumento de peso corporal asociado a un retraso en los hitos del desarrollo (desprendimiento del pabellón auricular, apertura de los ojos y separación prepucial) a dosis de maribavir ≥ 150 mg/kg/día. El desarrollo postnatal no se vio afectado con 50 mg/kg/día. La fertilidad y el rendimiento de apareamiento de la generación de F₁, así como su capacidad para mantener el embarazo y dar a luz a crías vivas, no se vieron afectados hasta 400 mg/kg/día.

En los conejos, maribavir no fue teratogénico a dosis de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 0,45 veces la exposición humana para la DHR).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460(i))
Glicolato sódico de almidón
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento de película

Alcohol polivinílico (E1203)
Macrogol (polietilenglicol) (E1521)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Azul brillante FCF aluminio lago (UE) (E133)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón a prueba de niños.

Envases de 28, 56 ó 112 (2 frascos de 56) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09 Noviembre 2022.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LIVTENCITY 200 mg comprimidos recubiertos con película
maribavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de maribavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

112 comprimidos recubiertos con película (2 frascos de 56)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

LIVTENCITY 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LIVTENCITY 200 mg comprimidos recubiertos con película
maribavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de maribavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

LIVTENCITY 200 mg comprimidos recubiertos con película maribavir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es LIVTENCITY y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LIVTENCITY
3. Cómo tomar LIVTENCITY
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LIVTENCITY
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LIVTENCITY y para qué se utiliza

LIVTENCITY es un medicamento antiviral que contiene el principio activo maribavir.

Es un medicamento utilizado para tratar a adultos que han recibido un trasplante de órganos o de médula ósea y han desarrollado una infección por CMV («citomegalovirus») que no ha desaparecido o que ha vuelto a aparecer después de tomar otro medicamento antiviral.

El CMV es un virus que muchas personas tienen sin síntomas y normalmente permanece en el cuerpo sin causar ningún daño. Sin embargo, si el sistema inmunitario se debilita tras recibir un trasplante de órganos o de médula ósea, puede correr un mayor riesgo de enfermarse a causa del CMV.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LIVTENCITY

No tome LIVTENCITY

- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si toma alguno de estos medicamentos:
 - ganciclovir (utilizado para gestionar la infección por CMV)
 - valganciclovir (utilizado para gestionar la infección por CMV)

No se le debe administrar LIVTENCITY si se da alguna de las circunstancias anteriores. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren LIVTENCITY.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar LIVTENCITY si ya está en tratamiento con ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o everolimus (medicamentos para prevenir el rechazo del trasplante). Es posible que se necesiten análisis de sangre adicionales para verificar las

concentraciones de estos medicamentos en la sangre. Las concentraciones elevadas de estos medicamentos pueden causar efectos secundarios graves.

Niños y adolescentes

LIVTENCITY no debe utilizarse en niños ni en adolescentes menores de 18 años, ya que LIVTENCITY no se ha probado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y LIVTENCITY

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que LIVTENCITY puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar al modo en que actúa LIVTENCITY. Su médico o farmacéutico le dirá si es seguro tomar LIVTENCITY con otros medicamentos.

Hay algunos medicamentos que no debe tomar con LIVTENCITY. Consulte la lista «No tome LIVTENCITY».

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que su médico puede tener que cambiar sus medicamentos o ajustar la dosis de ellos:

- rifabutina, rifampicina – para la tuberculosis (TB) o infecciones relacionadas
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) – una planta medicinal para la depresión y los problemas de sueño
- estatinas, como atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, pitavastatina – para el colesterol alto
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – generalmente para ataques o convulsiones (epilepsia)
- efavirenz, etravirina, nevirapina – para tratar la infección por VIH
- antiácido (suspensión oral de hidróxido de aluminio y magnesio) – para el ardor de estómago o la dispepsia debida a un exceso de ácido gástrico
- famotidina – para el ardor de estómago o la dispepsia debida a un exceso de ácido gástrico
- digoxina – medicamento para el corazón
- claritromicina – antibiótico
- ketoconazol y voriconazol – para infecciones fúngicas
- diltiazem – medicamento para el corazón
- dextrometorfano – medicamento para la tos
- warfarina – anticoagulante
- esteroides anticonceptivos orales – para evitar embarazos
- midazolam – utilizado como sedante

Puede pedir a su médico, farmacéutico o enfermero una lista de medicamentos que pueden interactuar con LIVTENCITY.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda utilizar LIVTENCITY durante el embarazo, ya que no se ha estudiado en el embarazo y se desconoce si LIVTENCITY puede dañar al bebé mientras está embarazada.

Lactancia

Si está dando el pecho o planea darle el pecho a su hijo, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con LIVTENCITY, ya que se desconoce si LIVTENCITY puede pasar a la leche materna o si afectaría al bebé.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de LIVTENCITY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

LIVTENCITY contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar LIVTENCITY

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día. Es decir, debe tomar dos comprimidos de LIVTENCITY 200 mg por la mañana y otros dos comprimidos de 200 mg por la noche. Puede tomar este medicamento con o sin alimentos, en forma de comprimido entero o triturado.

Si toma más LIVTENCITY del que debe

Si toma una cantidad excesiva de LIVTENCITY, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar LIVTENCITY

Si olvida una dosis y faltan 3 horas o menos para tomar la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y vuelva al horario regular. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con LIVTENCITY

Aunque se sienta mejor, no deje de tomar LIVTENCITY sin antes consultar a su médico. Tomar LIVTENCITY de la manera recomendada debería darle la mejor oportunidad de eliminar la infección y/o la enfermedad por CMV.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- cambios en el sabor de las cosas
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- cansancio (fatiga)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- aumento de las concentraciones en la sangre de los medicamentos utilizados para evitar los rechazos de trasplantes
- dolor de estómago (abdominal)
- pérdida de apetito
- dolor de cabeza
- pérdida de peso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de LIVTENCITY

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de LIVTENCITY

- El principio activo es maribavir. Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de maribavir
- Los demás componentes (excipientes) son
 - Núcleo del comprimido:
 - Celulosa microcristalina (E460(i)), glicolato sódico de almidón (ver sección 2), estearato de magnesio (E470b)
 - Recubrimiento de película:
 - Alcohol polivinílico (E1203), Macrogol (es decir, polietilenglicol) (E1521), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), azul brillante FCF aluminio lago (UE) (E133)

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de LIVTENCITY 200 mg son azules y tienen forma ovalada y convexa, con la inscripción «SHP» en una cara y «620» en la otra.

Los comprimidos se envasan en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón a prueba de niños y contienen 28, 56 o 112 (2 frascos de 56) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.