

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIVTENCITY 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg μαριμπαβίρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Μπλε, οβάλ, κυρτό δισκίο 15,5 mm με εσώγλυφη την ένδειξη «SHP» στη μία πλευρά και «620» στην αντίθετη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LIVTENCITY ενδείκνυται για τη θεραπεία ανθεκτικής λοίμωξης ή/και νόσου από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) (με ή χωρίς αντίσταση) σε μία ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της γκανσικλοβίρης, της βαλγκανσικλοβίρης, της σιντοφοβίρης ή της φοσκαρνέτης σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) ή μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση αντικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με το LIVTENCITY θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην διαχείριση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του LIVTENCITY είναι 400 mg (δύο δισκία 200 mg) δύο φορές ημερησίως, δηλαδή ημερήσια δόση 800 mg για 8 εβδομάδες. Η διάρκεια της θεραπείας ενδέχεται να χρειάζεται να εξατομικευθεί με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς.

Συγχορήγηση με επαγωγείς CYP3A

Η συγχορήγηση του LIVTENCITY με τους ισχυρούς επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A (CYP3A) ριφαμικίνη, ριφαμπουτίνη ή βαλσαμόχορτο (St. John's wort) δεν συνιστάται λόγω ενδεχόμενης μείωσης της αποτελεσματικότητας της μαριμπαβίρης.

Σε περίπτωση που η συγχορήγηση του LIVTENCITY με άλλους ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, εφαιβιρένζη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του LIVTENCITY θα πρέπει να αυξηθεί στα 1.200 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Παραληφθείσα δόση

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν παραλείψουν μια δόση LIVTENCITY και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός των 3 επόμενων ωρών, θα πρέπει να παραλείψουν τη δόση που δεν έλαβαν και να συνεχίσουν με το κανονικό χρονοδιάγραμμα. Οι ασθενείς δε θα πρέπει να διπλασιάσουν την επόμενη δόση ή να πάρουν μεγαλύτερη από τη συνταγογραφούμενη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του LIVTENCITY για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν έχει μελετηθεί η χορήγηση του LIVTENCITY σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Δεν αναμένεται να απαιτηθούν προσαρμογές της δόσης για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, λόγω της υψηλής προσδεσιμότητας της μαριμπαβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του LIVTENCITY για ασθενείς με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh). Δεν έχει μελετηθεί η χορήγηση του LIVTENCITY σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Δεν είναι γνωστό αν η έκθεση στη μαριμπαβίρη αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν το LIVTENCITY χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LIVTENCITY σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το LIVTENCITY προορίζεται μόνο για χορήγηση από του στόματος και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να ληφθεί ολόκληρο, θρυμματισμένο ή θρυμματισμένο μέσω ρινογαστρικού ή στοματογαστρικού σωλήνα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με γκανσικλοβίρη ή βαλγκανσικλοβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και υποτροπή μετά τη θεραπεία

Μπορεί να παρουσιαστεί ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με το LIVTENCITY. Η ιολογική υποτροπή κατά την περίοδο μετά τη θεραπεία συνήθως εμφανιζόταν εντός 4-8 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ορισμένες παραλλαγές στην pUL97 που σχετίζονται με την αντίσταση στη μαριμπαβίρη, προσδίδουν διασταυρούμενη αντίσταση στην γκανσικλοβίρη και τη βαλγκανσικλοβίρη. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα DNA του CMV και θα πρέπει να διερευνώνται οι μεταλλάξεις αντίστασης. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν ανιχνευθούν μεταλλάξεις αντίστασης στη μαριμπαβίρη.

Νόσος CMV με συμμετοχή του ΚΝΣ

Το LIVTENCITY δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη του ΚΝΣ από CMV. Με βάση τα μη κλινικά δεδομένα, η διείσδυση της μαριμπαβίρης στο ΚΝΣ αναμένεται να είναι χαμηλή σε σύγκριση με τα επίπεδα στο πλάσμα (παράγραφος 5.2 και 5.3). Ως εκ τούτου, το LIVTENCITY δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία λοιμώξεων του ΚΝΣ από CMV (π.χ. μηνιγγοεγκεφαλίτιδα).

Χρήση με ανοσοκατασταλτικά

Το LIVTENCITY ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις ανοσοκατασταλτικών που αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 (CYP)3A/P-gp με στενά θεραπευτικά όρια (συμπεριλαμβανομένων του τακρόλιμους, της κυκλοσπορίνης, του σιρόλιμους και του εβερόλιμους). Τα επίπεδα αυτών των ανοσοκατασταλτικών στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με LIVTENCITY, ιδίως μετά την έναρξη και μετά τη διακοπή του LIVTENCITY και οι δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται, όπως απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.5, 4.8 και 5.2).

Κίνδυνος ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή μειωμένου θεραπευτικού αποτελέσματος λόγω αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση του LIVTENCITY και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να οδηγήσει σε γνωστές ή δυνητικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα, ορισμένες από τις οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε:

- πιθανές κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από μεγαλύτερη έκθεση στα συγχορηγούμενα προϊόντα.
- μειωμένη θεραπευτική δράση του LIVTENCITY.

Βλ. Πίνακα 1 για βήματα για την πρόληψη ή τη διαχείριση αυτών των γνωστών ή δυνητικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη μαριμπαβίρη

Η μαριμπαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A αναμένεται να επηρεάσουν την κάθαρση της μαριμπαβίρης (βλ. Παράγραφο 5.2).

Η συγχορήγηση της μαριμπαβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν αναστολείς του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις μαριμπαβίρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν η μαριμπαβίρη συγχορηγείται με αναστολείς του CYP3A.

Η συγχορήγηση με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A (όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η εφαιβιρένζη και το βαλσαμόχορτο (St. John's wort)) αναμένεται να μειώσει σημαντικά τη συγκέντρωση της μαριμπαβίρης στο πλάσμα, που ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητά της. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς δυνατότητα επαγωγής του CYP3A. Η συγχορήγηση της μαριμπαβίρης με τους ισχυρούς επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A (CYP3A) ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη ή βαλσαμόχορτο (St. John's wort) δε συνιστάται.

Εάν η συγχορήγηση της μαριμπαβίρης με άλλους ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, εφαιβιρένζη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση της μαριμπαβίρης θα πρέπει να αυξηθεί σε 1.200 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επίδραση της μαριμπαβίρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση της μαριμπαβίρης με τη βαλγκασικλοβίρη και τη γκανσικλοβίρη (βλ. παράγραφο 4.3). Το LIVTENCITY ενδεχομένως να ανταγωνίζεται την αντι-ϊική δράση της γκανσικλοβίρης και της βαλγκανσικλοβίρης, αναστέλλοντας την ανθρώπινη CMV UL97 κινάση σερίνης-θρεονίνης, η οποία απαιτείται για την ενεργοποίηση/φωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης και της βαλγκανσικλοβίρης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.1).

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις όταν η μαριμπαβίρη συγχορηγείται με υποστρώματα των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 και 3A4, UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, αντί για εξαγωγή χολικών αλάτων (BSEP), πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)/2K, μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT)1, μεταφορείς οργανικών κατιόντων (OCT)1 και OCT2, πολυπεπίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1 και OATP1B3 με βάση *in vitro* και κλινικά αποτελέσματα αλληλεπίδρασης (Πίνακας 1 και παράγραφος 5.2).

Η μαριμπαβίρη λειτούργησε ως επαγωγέας του ενζύμου CYP1A2 *in vitro*. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα που να αποκλείουν τον κίνδυνο αλληλεπίδρασης μέσω της επαγωγής του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση μαριμπαβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που είναι ευαίσθητα υποστρώματα του CYP1A2 με στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. τιζανιδίνη και θεοφυλλίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μείωσης της αποτελεσματικότητας των υποστρωμάτων CYP1A2.

Η συγχορήγηση με μαριμπαβίρη οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων του τακρόλιμους στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 1). Όταν τα ανοσοκατασταλτικά τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους ή σιρόλιμους συγχορηγούνται με τη μαριμπαβίρη, τα επίπεδα ανοσοκατασταλτικών θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με μαριμπαβίρη, ιδίως μετά την έναρξη και μετά τη διακοπή της μαριμπαβίρης και η δόση να προσαρμόζεται, όταν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.4 και τον Πίνακα 1).

Η μαριμπαβίρη ανέστειλε τον μεταφορέα P-grp *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Σε μια κλινική μελέτη, η συγχορήγηση με μαριμπαβίρη αύξησε τη συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 1). Επομένως απαιτείται προσοχή όταν η μαριμπαβίρη και τα ευαίσθητα υποστρώματα P-grp (π.χ. διγοξίνη, νταμπιγατράνη) συγχορηγούνται. Πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό και ενδέχεται να χρειαστεί να μειωθεί η δόση της διγοξίνης, όπως απαιτείται (βλ. Πίνακα 1).

Η μαριμπαβίρη αναστέλλει τον μεταφορέα BCRP *in vitro* σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Επομένως, η συγχορήγηση της μαριμπαβίρης με ευαίσθητα υποστρώματα BCRP όπως η ροσουβαστατίνη αναμένεται να αυξήσει την έκθεσή τους και να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες.

In vitro, η μαριμπαβίρη αναστέλλει τον OAT3, επομένως, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται από τον OAT3 ενδέχεται να αυξηθούν (π.χ. σιπροφλοξασίνη, ιμιπενέμη και σιλαστατίνη).

In vitro, η μαριμπαβίρη αναστέλλει το MATE1. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με το εάν η συγχορήγηση μαριμπαβίρης με ευαίσθητα στο MATE1 υποστρώματα (π.χ. μετορμίνη) θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις.

Γενικές πληροφορίες

Σε περίπτωση προσαρμογής της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων λόγω θεραπείας με μαριμπαβίρη, οι δοσολογίες θα πρέπει να αναπροσαρμόζονται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με μαριμπαβίρη. Ο Πίνακας 1 παρέχει μια λίστα τεκμηριωμένων ή δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα. Οι αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που διεξήχθησαν με τη μαριμπαβίρη ή είναι αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να εμφανιστούν με τη μαριμπαβίρη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις και συστάσεις δοσολογίας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικό τομέα	Επίδραση στον γεωμετρικό μέσο λόγο (90 % CI) (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με μαριμπαβίρη
Παράγοντες που μειώνουν την οξύτητα		
αντιόξινο (πόσιμο εναίωρημα υδροξειδίου του αργιλίου και του μαγνησίου) (20 mL μονή δόση, 100 mg μονή δόση μαριμπαβίρης)	↔ μαριμπαβίρη AUC 0,89 (0,83, 0,96) C _{max} 0,84 (0,75, 0,94)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
φαμοτιδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ μαριμπαβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
παντοπραζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ μαριμπαβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
ομεπραζόλη	↔ μαριμπαβίρη ↑ λόγος συγκέντρωσης ομεπραζόλης/5-υδροξυομεπραζόλης στο πλάσμα 1,71 (1,51, 1,92) 2 ώρες μετά τη δόση (αναστολή CYP2C19)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Αντιαρρυθμικά		
διγοξίνη (0,5 mg μονή δόση, 400 mg δύο φορές ημερησίως μαριμπαβίρη)	↔ διγοξίνη AUC 1,21 (1,10, 1,32) C _{max} 1,25 (1,13, 1,38) (αναστολή P-gp)	Χρειάζεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση μαριμπαβίρης και διγοξίνης. Οι συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται. Κατά τη συγχορήγηση με μαριμπαβίρη, η δοσολογία των ευαίσθητων υποστρωμάτων P-gp όπως η διγοξίνη ενδεχομένως να χρειαστεί να μειωθεί.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικό τομέα	Επίδραση στον γεωμετρικό μέσο λόγο (90 % CI) (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με μαριμπαβίρη
Αντιβιοτικά		
κλαριθρομυκίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ μαριμπαβίρη (αναστολή CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Αντισπασμωδικά		
καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτάλη φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ μαριμπαβίρη (επαγωγή CYP3A)	Κατά τη συγχορήγηση με αυτά τα αντισπασμωδικά συνιστάται ρύθμιση της δόσης της μαριμπαβίρης σε 1.200 mg δύο φορές ημερησίως.
Αντιμυκητιασικά		
κετοконаζόλη (400 mg μονή δόση, 400 mg μονή δόση μαριμπαβίρης)	↑ μαριμπαβίρη AUC 1,53 (1,44, 1,63) C _{max} 1,10 (1,01, 1,19) (αναστολή CYP3A και P-gp)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
βορικοναζόλη (200 mg δύο φορές ημερησίως, 400 mg μαριμπαβίρης δύο φορές ημερησίως)	Αναμένεται: ↑ μαριμπαβίρη (αναστολή CYP3A) ↔ βορικοναζόλη AUC 0,93 (0,83, 1,05) C _{max} 1,00 (0,87, 1,15) (αναστολή CYP2C19)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Αντιυπερτασικά		
διλτιαζέμη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ μαριμπαβίρη (αναστολή CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Αντιμυκοβακτηριακά		
ριφαμπουτίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ μαριμπαβίρη (επαγωγή CYP3A)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μαριμπαβίρης και ριφαμπουτίνης λόγω της ενδεχόμενης μείωσης της αποτελεσματικότητας της μαριμπαβίρης.
ριφαμικίνη (600 mg μία φορά ημερησίως, 400 mg μαριμπαβίρης δύο φορές ημερησίως)	↓ μαριμπαβίρη AUC 0,40 (0,36, 0,44) C _{max} 0,61 (0,52, 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14, 0,25) (επαγωγή CYP3A και CYP1A2)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μαριμπαβίρης και ριφαμικίνης λόγω της ενδεχόμενης μείωσης της αποτελεσματικότητας της μαριμπαβίρης.
Αντιβηχικά		
δεξτρομεθορφάνη (30 mg μονή δόση, 400 mg μαριμπαβίρης δύο φορές ημερησίως)	↔ δεξτρορφάνη AUC 0,97 (0,94, 1,00) C _{max} 0,94 (0,88, 1,01) (αναστολή CYP2D6)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικό τομέα	Επίδραση στον γεωμετρικό μέσο λόγο (90 % CI) (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με μαριμπαβίρη
Διεγερτικά του ΚΝΣ		
Φυτικά προϊόντα		
Βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (<i>Hypericum perforatum</i>)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ μαριμπαβίρη (επαγωγή CYP3A)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μαριμπαβίρης και βαλσαμόχορτο (St. John's wort) λόγω της ενδεχόμενης μείωσης της αποτελεσματικότητας της μαριμπαβίρης.
Αντικοί παράγοντες κατά του HIV		
Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης		
Εφαβιρένζη Ετραβιρίνη Νεβιραπίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↓ μαριμπαβίρη (επαγωγή CYP3A)	Κατά τη συγχορήγηση με αυτούς τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης συνιστάται ρύθμιση της δόσης της μαριμπαβίρης σε 1.200 mg δύο φορές ημερησίως.
Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης		
Τενοφοβίρη δισοπροξίλη Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη Αβακαβίρη Λαμιβουδίνη Εμτρισιταβίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ μαριμπαβίρη ↔ νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Αναστολείς πρωτεάσης		
αναστολείς πρωτεάσης με ενίσχυση ριτοναβίρης (αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, λοπιναβίρη)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ μαριμπαβίρη (αναστολή CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Αναστολείς της ιντεγκράσης		
ντολουτεγκραβίρη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ μαριμπαβίρη ↔ ντολουτεγκραβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Αναστολείς HMG-CoA αναγωγής		
ατορβαστατίνη φλουβαστατίνη σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ Αναστολείς HMG-CoA αναγωγής (αναστολή BCRP)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
ροσουβαστατίνη ^a	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ ροσουβαστατίνη (αναστολή BCRP)	Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για συμβάντα που σχετίζονται με τη ροσουβαστατίνη, ιδίως για την εμφάνιση μυοπάθειας και ραβδομύολυσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικό τομέα	Επίδραση στον γεωμετρικό μέσο λόγο (90 % CI) (πιθανός μηχανισμός δράσης)	Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με μαριμπαβίρη
Ανοσοκατασταλτικά		
κυκλοσπορίνη ^α εβερόλιμους ^α σιρόλιμους ^α	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↑ κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους (αναστολή CYP3A/ P-gp)	Τα επίπεδα κυκλοσπορίνης, εβερόλιμους και σιρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, ιδίως μετά την έναρξη και μετά τη διακοπή της μαριμπαβίρης και να γίνεται προσαρμογή της δόσης, όπως απαιτείται.
τακρόλιμους ^α	↑ τακρόλιμους AUC 1,51 (1,39, 1,65) C _{max} 1,38 (1,20, 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41, 1,74) (αναστολή CYP3A/ P-gp)	Τα επίπεδα τακρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, ιδίως μετά την έναρξη και μετά τη διακοπή της μαριμπαβίρης και να γίνεται προσαρμογή της δόσης, όπως απαιτείται.
Από του στόματος αντιπηκτικά		
βαρφαρίνη (10 mg μία φορά ημερησίως, 400 mg μαριμπαβίρης δύο φορές ημερησίως)	↔ S-βαρφαρίνη AUC 1,01 (0,95, 1,07) (αναστολή CYP2C9)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Από του στόματος αντισυλληπτικά		
από του στόματος αντισυλληπτικά στεροειδή με συστηματική δράση	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Αναμένεται: ↔ από του στόματος αντισυλληπτικά (αναστολή CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.
Ηρεμιστικά		
μιδαζολάμη (0,075 mg/kg μονή δόση, 400 mg μαριμπαβίρης δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες)	↔ μιδαζολάμη AUC 0,89 (0,79, 1,00) C _{max} 0,82 (0,70, 0,96)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.

↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, ↔ = καμία μεταβολή

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης

*AUC_{0-∞} για μονή δόση, AUC₀₋₁₂ για δόση δύο φορές ημερησίως.

Σημείωση: Ο πίνακας δεν είναι εκτενής αλλά παρέχει παραδείγματα κλινικά σχετικών αλληλεπιδράσεων.

^α Ανατρέξτε στις αντίστοιχες συνταγογραφικές πληροφορίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από την χρήση της μαριμπαβίρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το LIVTENCITY δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Η μαριμπαβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των από του στόματος αντισυλληπτικών στεροειδών με συστηματική δράση (βλ. παράγραφο 4.5).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μαριμπαβίρη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LIVTENCITY.

Γονιμότητα

Δεν διεξήχθησαν μελέτες γονιμότητας σε ανθρώπους με το LIVTENCITY. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους σε μια συνδυασμένη μελέτη γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης, ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση της ταχύτητας του σπέρματος σε ευθεία σε δόσεις ≥ 100 mg/kg/ημέρα (που εκτιμάται ότι ισούται με <1 φορά την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση [RHD]). Δεν υπήρξαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα σε αρσενικά ή θηλυκά υποκείμενα σε μη κλινικές μελέτες σε αρουραίους και πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το LIVTENCITY δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Στη μελέτη φάσης 3, τα ανεπιθύμητα συμβάντα συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και της περιόδου παρακολούθησης έως την εβδομάδα 20 της μελέτης (βλ. παράγραφο 5.1). Οι μέσες εκθέσεις (SD) για το LIVTENCITY ήταν 48,6 (13,82) ημέρες με μέγιστη τιμή τις 60 ημέρες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 10% των υποκειμένων στην ομάδα του LIVTENCITY ήταν: διαταραχή της γεύσης (46%), ναυτία (21%), διάρροια (19%), έμετος (14%) και κόπωση (12%). Οι πιο συχνά αναφερθείσες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν η διάρροια (2%) και η ναυτία, σωματικό βάρος μειωμένο, η κόπωση, επίπεδα ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου αυξημένα και ο έμετος (που όλα εμφανίστηκαν σε <1%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($<1/10.000$).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το LIVTENCITY

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Διαταραχή της γεύσης*
	Συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, έμετος
	Συχνές	Άλγος ανώτερης κοιλιακής χώρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση
	Συχνές	Μειωμένη όρεξη
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Επίπεδα ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου αυξημένα*, σωματικό βάρος μειωμένο

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*

Διαταραχή της γεύσης

Διαταραχή γεύσης (συμπεριλαμβάνει τους αναφερόμενους προτιμώμενους όρους αγευσία, δυσγευσία, υπογευσία και διαταραχή της γεύσης) εμφανίστηκε στο 46% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με LIVTENCITY. Αυτά τα συμβάντα οδήγησαν σε διακοπή του LIVTENCITY σε σπάνιες περιπτώσεις (0,9%) και, για τους περισσότερους ασθενείς, επιλύθηκαν ενώ οι ασθενείς συνέχιζαν τη θεραπεία (37%) ή μέσα σε ένα διάμεσο διάστημα 7 ημερών (εκτίμηση Kaplan-Meier, 95% CI: 4-8 ημέρες) από τη διακοπή της θεραπείας.

Αυξήσεις στα επίπεδα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο πλάσμα

Αύξηση του επιπέδου του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου (συμπεριλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους αυξημένο επίπεδο ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου και αυξημένο επίπεδο φαρμάκου) παρουσιάστηκε σε 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με LIVTENCITY. Το LIVTENCITY ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις ανοσοκατασταλτικών που αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος CYP3A ή/και του P-gp με στενά θεραπευτικά όρια (συμπεριλαμβανομένων των τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και εβερόλιμους). (Βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Στη μελέτη 303 παρατηρήθηκε μια τυχαία υπερδοσολογία μίας μόνο επιπλέον δόσης σε 1 άτομο που λάμβανε θεραπεία με LIVTENCITY την ημέρα 13 (1.200 mg συνολική ημερήσια δόση). Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στη μελέτη 202, 40 άτομα εκτέθηκαν σε δόσεις 800 mg δύο φορές ημερησίως και 40 άτομα εκτέθηκαν σε 1.200 mg δύο φορές ημερησίως για διάμεσο διάστημα περίπου 90 ημερών. Στη μελέτη 203, 40 άτομα εκτέθηκαν σε δόσεις 800 mg δύο φορές ημερησίως και 39 άτομα εκτέθηκαν σε 1.200 mg δύο φορές ημερησίως για μέγιστο διάστημα 177 ημερών. Δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές στο προφίλ ασφαλείας σε καμία από τις δύο μελέτες σε σύγκριση με την ομάδα των 400 mg δύο φορές ημερησίως της μελέτης 303 στην οποία οι ασθενείς έλαβαν μαριμπαβίρη για μέγιστο διάστημα 60 ημερών.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη μαριμπαβίρη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται ο ασθενής να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες και να γίνεται έναρξη της κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. Λόγω της υψηλής δέσμησης της μαριμπαβίρης στις πρωτεΐνες πλάσματος, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις μαριμπαβίρης στο πλάσμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικα για συστηματική χρήση, αντικά άμεσης δράσης, κωδικός ATC: J05AX10.

Μηχανισμός δράσης

Η μαριμπαβίρη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης UL97. Η αναστολή της UL97 συντελείται στη φάση αντιγραφής του ιικού DNA. Η αναστολή της UL97 κινάσης σερίνης-θρεονίνης συντελείται μέσω της ανταγωνιστικής αναστολής της δέσμευσης της ATP στη θέση δέσμευσης ATP της κινάσης, χωρίς να επηρεάζεται η διαδικασία ωρίμανσης του αλυσομερούς, να καταργείται η δράση της φωσφοτρανσφεράσης, να αναστέλλεται η αντιγραφή και ωρίμανση του CMV DNA, η ενθυλάκωση του CMV DNA και η έξοδος του CMV DNA από τον πυρήνα.

Αντική δράση

Η μαριμπαβίρη ανέστειλε την αναπαραγωγή του ανθρώπινου CMV σε δοκιμές μείωσης της απόδοσης του ιού, υβριδοποίησης DNA και μείωσης των πλακών στην κυτταρική σειρά ανθρώπινων ινοβλαστών πνεύμονα (MRC-5), ανθρώπινου εμβρυϊκού νεφρού (HEK) και ανθρώπινων ινοβλαστών ακροπροσθίας (MRHF). Οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,03 έως 2,2 μM ανάλογα με την κυτταρική σειρά και το τελικό σημείο της ανάλυσης. Η αντική δράση της μαριμπαβίρης σε κυτταρικές καλλιέργειες έχει επίσης αξιολογηθεί έναντι κλινικά απομονωθέντων στελεχών CMV. Οι μέσες τιμές EC₅₀ ήταν 0,1 μM (n=10, εύρος 0,03-0,13 μM) και 0,28 μM (n=10, εύρος 0,12-0,56 μM) χρησιμοποιώντας τεχνικές υβριδοποίησης DNA και μείωσης των πλακών, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στις τιμές EC₅₀ στους τέσσερις γονότυπους της γλυκοπρωτεΐνης B του ανθρώπινου CMV (N = 2, 1, 4 και 1 για gB1, gB2, gB3 και gB4 αντίστοιχα).

Συνδυασμένη αντική δράση

Όταν η μαριμπαβίρη δοκιμάστηκε σε *in vitro* συνδυασμό με άλλες αντικές ενώσεις, παρατηρήθηκε ισχυρός ανταγωνισμός με τη γκανσικλοβίρη.

Δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός σε συνδυασμό με σιντοφοβίρη, φοσκαρνέτη και λετερμοβίρη.

Ιική αντίσταση

Στην κυτταρική καλλιέργεια

Η μαριμπαβίρη δεν επηρεάζει την UL54, DNA πολυμεράση που, όταν παρουσιάζει ορισμένες μεταλλάξεις, προσδίδει αντίσταση στην γκανσικλοβίρη/βαλγανσικλοβίρη, φοσκαρνέτη ή/και σιντοφοβίρη. Μεταλλάξεις που προσδίδουν αντίσταση στη μαριμπαβίρη εντοπίστηκαν στο γονίδιο UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L και Y617del. Αυτές οι μεταλλάξεις προσδίδουν αντίσταση που κυμαίνεται από 3,5 φορές σε >200 φορές αύξηση των τιμών EC₅₀. Οι γονιδιακές παραλλαγές του UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC και 301311del) προσέδωσαν ήπια μόνο αντίσταση στην μαριμπαβίρη (<5 φορές αύξηση του EC₅₀), ενώ η L335P προσέδωσε υψηλή αντίσταση στη μαριμπαβίρη.

Σε κλινικές μελέτες

Στις μελέτες 202 και 203, Φάσης 2, που αξιολόγησαν τη μαριμπαβίρη σε 279 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε HSCT ή SOT, τα γονοτυπικά στοιχεία της pUL97 μετά τη θεραπεία, σε 23 από 29 ασθενείς που πέτυχαν αρχικά κάθαρση της αιμίας και αργότερα παρουσίασαν επανεμφάνιση της CMV λοίμωξης ενώ λάμβαναν θεραπεία με μαριμπαβίρη, έδειξαν 17 ασθενείς με μεταλλάξεις T409M ή H411Y και 6 ασθενείς με μετάλλαξη C480F. Μεταξύ 25 ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν σε >14 ημέρες θεραπείας με μαριμπαβίρη, 9 είχαν τις μεταλλάξεις T409M ή H411Y και 5 ασθενείς είχαν μετάλλαξη C480F. Πρόσθετος γονοτυπικός προσδιορισμός του pUL27 πραγματοποιήθηκε σε 39 ασθενείς της μελέτης 202 και 43 ασθενείς της μελέτης 203. Η μόνη παραλλαγή αμινοξέων στο pUL27 που σχετίζεται με ανθεκτικότητα και δεν ανιχνεύθηκε κατά την αρχική εκτίμηση ήταν η G344D. Η φαινοτυπική ανάλυση των ανασυνδυασμένων pUL27 και pUL97 έδειξε ότι οι μεταλλάξεις της pUL97 T409M, H411Y και C480F οδήγησαν σε αύξηση κατά 78 φορές, 15 φορές και 224 φορές, αντίστοιχα, της EC₅₀ της μαριμπαβίρης σε σύγκριση με το στέλεχος άγριου τύπου, ενώ η μετάλλαξη

της pUL27 G344D δεν έδειξε καμία διαφορά στην EC₅₀ της μαριμπαβίρης σε σύγκριση με το στέλεχος άγριου τύπου.

Στη μελέτη 303, φάσης 3, που αξιολόγησε τη μαριμπαβίρη σε ασθενείς με φαινοτυπική αντίσταση στη βαλγκανσικλοβίρη/γκανσικλοβίρη, πραγματοποιήθηκε ανάλυση αλληλουχίας DNA σε ολόκληρη την περιοχή κωδικοποίησης των pUL97 και pUL27 σε 134 αλληλουχίες ζευγών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μαριμπαβίρη. Οι παραλλαγές F342Y (4,5 φορές), T409M (78 φορές), H411L/N/Y (69, 9 και 12 φορές, αντίστοιχα), ή/και C480F (224 φορές) του pUL97 που προκλήθηκαν από τη θεραπεία, ανιχνεύθηκαν σε 60 ασθενείς και συσχετίστηκαν με μη ανταπόκριση (σε 47 ασθενείς σημειώθηκε αποτυχία κατά τη θεραπεία και 13 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή). Ένας ασθενής με την παραλλαγή του pUL27 L193F (2,6 φορές μειωμένη ευαισθησία στη μαριμπαβίρη) κατά την έναρξη δεν πληρούσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Επιπλέον, συσχετίστηκαν με μη ανταπόκριση οι ακόλουθες πολλαπλές μεταλλάξεις, F342Y+T409M+H411N (78 φορές), C480F+H411L+H411Y (224 φορές), F342Y+H411Y (56 φορές), T409M+C480F (224 φορές) και H411Y+C480F (224 φορές).

Διασταυρούμενη αντίσταση

Έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ μαριμπαβίρης και γκανσικλοβίρης/βαλγκανσικλοβίρης (vGCV/GCV) στην κυτταρική καλλιέργεια και σε κλινικές μελέτες. Στη μελέτη 303 φάσης 3, συνολικά 44 ασθενείς στο σκέλος της μαριμπαβίρης είχαν προκαλούμενες από τη θεραπεία παραλλαγές που σχετίζονταν με αντίσταση (RAS) στην εκχωρημένη από τον ερευνητή θεραπεία (IAT). Από αυτούς οι 24 είχαν RAS C480F ή F342Y που προκλήθηκε από τη θεραπεία, εκ των οποίων και τα δύο παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίσταση και στη γκανσικλοβίρη/βαλγκανσικλοβίρη και στη μαριμπαβίρη. Από αυτούς τους 24 ασθενείς, 1 (4%) πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Συνολικά, μόνο οκτώ από αυτούς τους 44 ασθενείς πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

Οι παραλλαγές F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L και Y617del του pUL97 που σχετίζονται με αντίσταση στα vGCV/GCV μειώνουν την ευαισθησία στη μαριμπαβίρη >4,5 φορές. Δεν αξιολογήθηκαν άλλες οδοί αντίστασης στα vGCV/GCV για ανάπτυξη διασταυρούμενης αντίστασης στη μαριμπαβίρη. Οι παραλλαγές της pUL54 DNA πολυμεράσης που προσδίδουν αντίσταση σε vGCV/GCV, σιντοφοβίρη ή φοσκαρνέτη παρέμεναν ευαίσθητες στη μαριμπαβίρη.

Οι παραλλαγές F342Y και C480F του pUL97 είναι παραλλαγές που προκαλούνται από τη θεραπεία με μαριμπαβίρη και σχετίζονται με την αντίσταση και οι οποίες προσδίδουν >1,5 φορά μειωμένη ευαισθησία σε vGCV/GCV, μείωση που σχετίζεται με φαινοτυπική αντίσταση σε vGCV/GCV. Δεν έχει προσδιοριστεί η κλινική σημασία αυτής της διασταυρούμενης αντίστασης σε vGCV/GCV για αυτές τις παραλλαγές. Ο αντιστεκόμενος στη μαριμπαβίρη ίσως παρέμεινε ευαίσθητος στη σιντοφοβίρη και τη φοσκαρνέτη. Επιπλέον, δεν υπάρχουν αναφορές αξιολόγησης οποιασδήποτε υποκατάστασης του pUL27 που σχετίζεται με αντίσταση στη μαριμπαβίρη για διασταυρούμενη αντίσταση σε vGCV/GCV, σιντοφοβίρη ή φοσκαρνέτη. Δεδομένης της έλλειψης παραλλαγών του pUL27 που σχετίζονται με αντίσταση σε αυτά τα φάρμακα, δεν αναμένεται διασταυρούμενη αντίσταση για τις παραλλαγές του pUL27 που προκαλούνται από τη μαριμπαβίρη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη ανωτερότητας, ανοιχτής επισήμανσης, Φάσης 3 (μελέτη SHP620-303) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με LIVTENCITY σε σύγκριση με την εκχωρημένη από τον ερευνητή θεραπεία (IAT) σε 352 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε HSCT και SOT και είχαν λοιμώξεις CMV που ήταν ανθεκτικές στη θεραπεία με γκανσικλοβίρη, βαλγκανσικλοβίρη, φοσκαρνέτη ή σιντοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων CMV με ή χωρίς επιβεβαιωμένη αντίσταση σε 1 ή περισσότερους παράγοντες κατά του CMV. Η ανθεκτική λοίμωξη CMV ορίστηκε ως τεκμηριωμένη αποτυχία επίτευξης μείωσης >1 log₁₀ στα επίπεδα του CMV DNA στο ολικό αίμα ή στο πλάσμα μετά από θεραπεία 14 ημερών ή παραπάνω με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη/από του στόματος

βαλγκανσικλοβίρη, ενδοφλέβια φοσκαρνέτη ή ενδοφλέβια σιντοφοβίρη. Αυτός ο ορισμός αφορούσε την τρέχουσα λοίμωξη CMV και τον πιο πρόσφατα χορηγούμενο παράγοντα κατά του CMV.

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το είδος μεταμόσχευσης (HSCT ή SOT) και τα επίπεδα CMV DNA κατά τη διαλογή και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λάβουν LIVTENCITY 400 mg δύο φορές ημερησίως ή IAT (γκανσικλοβίρη, βαλγκανσικλοβίρη, φοσκαρνέτη ή σιντοφοβίρη) για μια περίοδο θεραπείας 8 εβδομάδων ακολουθούμενη από μία περίοδο παρακολούθησης 12 εβδομάδων.

Η μέση ηλικία των ασθενών της δοκιμής ήταν τα 53 χρόνια και οι περισσότεροι ήταν άνδρες (61%), λευκοί (76%) και όχι Ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικανοί (83%), με παρόμοιες κατανομές στα δύο σκέλη θεραπείας. Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Σύνοψη των βασικών χαρακτηριστικών της νόσου του πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη της μελέτης 303

Χαρακτηριστικό ^α	IAT (N=117)	LIVTENCITY 400 mg δύο φορές ημερησίως (N=235)
Θεραπεία IAT πριν την τυχαιοποίηση, n (%)^β		
Γκανσικλοβίρη/Βαλγκανσικλοβίρη	98 (84)	204 (87)
Φοσκαρνέτη	18 (15)	27 (12)
Σιντοφοβίρη	1 (1)	4 (2)
Θεραπεία IAT μετά την τυχαιοποίηση, n (%)		
Φοσκαρνέτη	47 (41)	Δ/Ε
Γκανσικλοβίρη/Βαλγκανσικλοβίρη	56 (48)	Δ/Ε
Σιντοφοβίρη	6 (5)	Δ/Ε
Φοσκαρνέτη + Γκανσικλοβίρη/Βαλγκανσικλοβίρη	7 (6)	Δ/Ε
Τύπος μεταμόσχευσης, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^γ	69 (59)	142 (60)
Νεφρό ^δ	32 (46)	74 (52)
Πνεύμονας ^δ	22 (32)	40 (28)
Καρδιά ^δ	9 (13)	14 (10)
Πολλαπλοί ^δ	5 (7)	5 (4)
Ήπαρ ^δ	1 (1)	6 (4)
Πάγκρεας ^δ	0	2 (1)
Έντερο ^δ	0	1 (1)
Κατηγορία επιπέδων CMV DNA όπως αναφέρονται από το κεντρικό εργαστήριο, n (%)^ε		
Υψηλό	7 (6)	14 (6)
Μέσο	25 (21)	68 (29)
Χαμηλό	85 (73)	153 (65)
Συμπτωματική CMV λοίμωξη κατά την έναρξη^{στ}		
Όχι	109 (93)	214 (91)
Ναι ^{στ}	8 (7)	21 (9)
Σύνδρομο CMV (μόνο SOT), n (%) ^{δ, στ, ζ}	7 (88)	10 (48)
Νόσος που διηθεί τον ιστό, n (%) ^{στ, δ, ζ}	1 (13)	12 (57)

CMV=κυτταρομεγαλοϊός, DNA=δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ, HSCT=μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, IAT=θεραπεία κατά του CMV που έχει δοθεί από τον ερευνητή, max=μέγιστο, min=ελάχιστο, N=αριθμός ασθενών, SOT=μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

^α Η τιμή έναρξης ορίστηκε ως η τελευταία τιμή κατά ή πριν από την ημερομηνία της πρώτης δόσης της θεραπείας στο πλαίσιο της μελέτης ή η ημερομηνία τυχαιοποίησης για ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης.

^β Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό των ασθενών στο τυχαιοποιημένο σύνολο σε κάθε στήλη. Ο πιο πρόσφατος παράγοντας κατά του CMV, χρησιμοποιήθηκε για την επιβεβαίωση των κριτηρίων καταλληλότητας σε σχέση με την ανθεκτικότητα.

^γ Η πιο πρόσφατη μεταμόσχευση.

^δ Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό ασθενών που εντάσσονται στην εκάστοτε κατηγορία.

^ε Το ιικό φορτίο ορίστηκε για ανάλυση σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εξέτασης qPCR CMV DNA στο πλάσμα κατά την έναρξη που πραγματοποιήθηκε από το ειδικό εργαστήριο ως υψηλό (≥ 91.000 IU/mL), μέσο (≥ 9.100 και < 91.000 IU/mL) και χαμηλό (< 9.100 IU/mL).

^{στ} Επιβεβαιώθηκε από την Επιτροπή Αξιολόγησης Τελικών Σημείων (EAC).

^ς Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν CMV σύνδρομο και νόσο που διηθεί τον ιστό.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβεβαιωμένη κάθαρση CMV ιαιμίας (συγκέντρωση CMV DNA στο πλάσμα κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης) ($< \text{LLOQ}$, δηλ. < 137 IU/mL) την Εβδομάδα 8, ανεξάρτητα από το αν η καθορισμένη θεραπεία της μελέτης διακόπηκε πριν από την ολοκλήρωση της προβλεπόμενης περιόδου θεραπείας 8 εβδομάδων. Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κάθαρση της CMV ιαιμίας και έλεγχος των συμπτωμάτων της CMV λοίμωξης την Εβδομάδα 8 με διατήρηση αυτού του αποτελέσματος θεραπείας μέχρι την Εβδομάδα 16 της μελέτης. Ο έλεγχος των συμπτωμάτων της CMV λοίμωξης ορίστηκε ως η επίλυση ή βελτίωση της διηθητικής σε ιστό νόσου ή του CMV συνδρόμου για συμπτωματικούς ασθενείς κατά την έναρξη ή η μη εμφάνιση νέων συμπτωμάτων για ασθενείς που ήταν ασυμπτωματικοί κατά την έναρξη.

Σε ό,τι αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, αποδείχθηκε η ανωτερότητα του LIVTENCITY σε σχέση με την IAT (56% έναντι 24%, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Σε ό,τι αφορά το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο, το 19% των ασθενών στην ομάδα του LIVTENCITY έναντι του 10% των ασθενών στην ομάδα της IAT πέτυχε τόσο κάθαρση της CMV ιαιμίας όσο και έλεγχο των συμπτωμάτων της CMV λοίμωξης ($p=0,013$) (Βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Ανάλυση πρωτεύοντος και βασικού δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας (τυχαιοποιημένο σύνολο) στη μελέτη 303

	IAT (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg δύο φορές ημερησίως (N=235) n (%)
Κύριο καταληκτικό σημείο: Κάθαρση ιαιμίας CMV την εβδομάδα 8		
Συνολικά		
Ασθενείς με απόκριση	28 (24)	131 (56)
Προσαρμοσμένη διαφορά στην αναλογία των ασθενών με ανταπόκριση (95% CI) ^α		32,8 (22,8, 42,7)
Τιμή σημαντικότητας: προσαρμοσμένη ^α		<0.001
Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Επίτευξη κάθαρσης CMV ιαιμίας και έλεγχος^β των συμπτωμάτων της CMV λοίμωξης την εβδομάδα 8, με συντήρηση του αποτελέσματος έως την εβδομάδα 16^β		
Συνολικά		
Ασθενείς με απόκριση	12 (10)	44 (19)
Προσαρμοσμένη διαφορά στην αναλογία των ασθενών με ανταπόκριση (95% CI) ^α		9,45 (2,0, 16,9)
Τιμή σημαντικότητας: προσαρμοσμένη ^α		0,013

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CMV=κύτταρομεγαλοϊός, HSCT=μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, IAT=θεραπεία κατά του CMV που έχει δοθεί από τον ερευνητή, N=αριθμός ασθενών, SOT=μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

^α Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση σταθμισμένης μέσης τιμής Cochran-Mantel-Haenszel για την προσαρμοσμένη διαφορά της αναλογίας (μαρμπαβίρη-IAT), το αντίστοιχο 95% CI και την τιμή σημαντικότητας μετά την προσαρμογή για το είδος μεταμόσχευσης και τη συγκέντρωση CMV DNA στο πλάσμα κατά την έναρξη.

^β Ο έλεγχος των συμπτωμάτων της CMV λοίμωξης ορίστηκε ως επίλυση ή βελτίωση της διηθητικής σε ιστό νόσου ή του CMV συνδρόμου για συμπτωματικούς ασθενείς κατά την έναρξη ή η μη εμφάνιση νέων συμπτωμάτων για ασθενείς που ήταν ασυμπτωματικοί κατά την έναρξη.

Το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν συνεπές στο είδος μεταμόσχευσης, τις ηλικιακές ομάδες και την παρουσία συνδρόμου/νόσου CMV κατά την έναρξη. Ωστόσο, το LIVTENCITY ήταν λιγότερο αποτελεσματικό έναντι συμμετεχόντων με αυξημένα επίπεδα CMV DNA (≥ 50.000 IU/mL) και ασθενών με απουσία γονοτυπικής αντίστασης (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση ανά υποομάδα στη μελέτη 303

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg δύο φορές ημερησίως (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Είδος μεταμόσχευσης				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Ιικό φορτίο CMV DNA κατά την έναρξη				
Χαμηλό	21/85	25	95/153	62
Μέσο/Υψηλό	7/32	22	36/82	44
Γονοτυπική αντίσταση σε άλλους παράγοντες αντι-CMV				
Ναι	14/69	20	76/121	63
Όχι	11/34	32	42/96	44
Σύνδρομο/Νόσος CMV κατά την έναρξη				
Ναι	1/8	13	10/21	48
Όχι	27/109	25	121/214	57
Ηλικιακή ομάδα				
18 έως 44 ετών	8/32	25	28/55	51
45 έως 64 ετών	19/69	28	71/126	56
≥ 65 ετών	1/16	6	32/54	59

CMV=κυτταρομεγαλοϊός, DNA=δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ, HSCT=μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, SOT=μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Υποτροπή

Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της υποτροπής της ιαμίας CMV αναφέρθηκε στο 57% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μαριμπαβίρη και στο 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IAT. Από αυτούς, το 18% στην ομάδα της μαριμπαβίρης εκδήλωσαν υποτροπή της ιαμίας CMV ενώ βρίσκονταν υπό θεραπεία σε σύγκριση με το 12% της ομάδας της IAT. Υποτροπή της ιαμίας CMV κατά την περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε στο 39% των ασθενών στην ομάδα της μαριμπαβίρης και στο 22% των ασθενών στην ομάδα της IAT.

Συνολική θνησιμότητα: Η θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτίας αξιολογήθηκε για τη συνολική διάρκεια της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής απεβίωσε παρόμοιο ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας (LIVTENCITY 11% [27/235], IAT 11% [13/117]).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LIVTENCITY σε μία ή περισσότερες υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακολογική δράση της μαριμπαβίρης οφείλεται στο αρχικό φαρμακευτικό προϊόν. Η φαρμακοκινητική της μαριμπαβίρης έχει χαρακτηριστεί μετά από χορήγηση από του στόματος σε υγιή άτομα και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Η έκθεση στη μαριμπαβίρη αυξήθηκε κατά προσέγγιση ανάλογα με την αύξηση της δόσης. Σε υγιή άτομα, οι γεωμετρικές μέσες τιμές AUC_{0-t} , C_{max} και C_{trough} σε σταθερή- κατάσταση ήταν $101 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $16,4 \mu\text{g/mL}$ και $2,89 \mu\text{g/mL}$,

αντίστοιχα, κατόπιν της από του στόματος χορήγησης μαριμπαβίρης σε δόσεις των 400 mg δύο φορές ημερησίως.

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμών, η έκθεση στη μαριμπαβίρη σε σταθερή κατάσταση, κατόπιν της από του στόματος χορήγησης μαριμπαβίρης σε δόσεις των 400 mg δύο φορές ημερησίως, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, παρέχεται παρακάτω. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε σε 2 ημέρες, με ρυθμό συσσώρευσης 1,47 για την AUC και 1,37 για τη C_{max}. Η ενδοατομική μεταβλητότητα (< 22%) και η διατομική μεταβλητότητα (< 37%) στις ΦΚ παραμέτρους της μαριμπαβίρης είναι χαμηλή έως μέτρια.

Πίνακας 6: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μαριμπαβίρης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμών

Παράμετρος GM (% CV)	AUC_{0-tau} μg*h/mL	C_{max} μg/mL	C_{trough} μg/mL
Μαριμπαβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
GM: Γεωμετρική μέση τιμή, % CV: Γεωμετρικός συντελεστής μεταβλητότητας			

Απορρόφηση

Η μαριμπαβίρη παρουσίασε ταχεία απορρόφηση με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να σημειώνονται 1,0 έως 3,0 ώρες μετά τη δόση. Η έκθεση στη μαριμπαβίρη δεν επηρεάζεται από τον θρυμματισμό του δισκίου, τη χορήγηση θρυμματισμένου δισκίου μέσω ρινογαστρικών (NG/στοματογαστρικών σωλήνων ή τη συγχορήγηση με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI), ισταμινικούς ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ (αναστολείς H₂) ή αντιόξινα.

Επίδραση τροφής

Σε υγιή άτομα, η από του στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 400 mg μαριμπαβίρης με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες δεν οδήγησε σε αλλαγή στη συνολική έκθεση (AUC) αλλά σε μείωση κατά 28% της C_{max} της μαριμπαβίρης, που δεν θεωρήθηκε κλινικά συναφής.

Κατανομή

Με βάση τις φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμών, ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση εκτιμάται ότι είναι 24,9 L.

Η *in vitro* δέσμευση της μαριμπαβίρης από τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος ήταν 98,0% στο εύρος συγκεντρώσεων 0,05-200 μg/mL. Η *ex vivo* δέσμευση της μαριμπαβίρης στις πρωτεΐνες (98,5%-99,0%) ήταν συνεπής με δεδομένα *in vitro*, χωρίς εμφανή διαφορά μεταξύ υγιών ατόμων, ασθενών με ηπατική (μέτρια) ή νεφρική (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) δυσλειτουργία, ασθενείς προσβεβλημένους με τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

Η μαριμπαβίρη μπορεί να διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό στους ανθρώπους, αλλά η διείσδυση στο ΚΝΣ αναμένεται να είναι χαμηλή σε σύγκριση με τα επίπεδα στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μαριμπαβίρη είναι ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) και των μεταφορέων οργανικών κατιόντων 1 (OCT1). Οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις της μαριμπαβίρης στο πλάσμα λόγω αναστολής των Ρ-gp/BCRP/OCT1 δεν ήταν κλινικά σχετικές.

Βιομετασχηματισμός

Η μαριμπαβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού μέσω του CYP3A4 (πρωτογενής μεταβολική οδός το κλάσμα που μεταβολίζεται εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 35%), με

δευτερογενή συμβολή από το CYP1A2 (το κλάσμα που μεταβολίζεται εκτιμάται σε όχι περισσότερο από 25%). Ο κύριος μεταβολίτης της μαριμπαβίρης σχηματίζεται από N-απαλκυλίωση του ισοπροπυλικού τμήματος και θεωρείται φαρμακολογικά ανενεργός. Ο μεταβολικός ρυθμός αυτού του κύριου μεταβολίτη στο πλάσμα ήταν 0,15-0,20. Πολλαπλά ένζυμα UGT, συγκεκριμένα τα UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 και πιθανώς το UGT1A9, εμπλέκονται στη γλυκουρονιδίωση της μαριμπαβίρης στους ανθρώπους, ωστόσο, η συμβολή της γλυκουρονιδίωσης στη συνολική κάθαρση της μαριμπαβίρης είναι χαμηλή, με βάση δεδομένα *in vitro*.

Με βάση μελέτες *in vitro*, στον μεταβολισμό της μαριμπαβίρης δεν συμβάλλουν τα CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 ή UGT2B15.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής κατά την απομάκρυνση και η από του στόματος κάθαρση της μαριμπαβίρης εκτιμώνται σε 4,3 ώρες και 2,67 L/h, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Κατόπιν της από του στόματος χορήγησης εφάπαξ δόσης [¹⁴C]-μαριμπαβίρης, περίπου το 61% και το 14% της ραδιενέργειας ανακτήθηκαν στα ούρα και στα κόπρανα αντίστοιχα, κυρίως ως ο κύριος και ανενεργός μεταβολίτης. Η απέκκριση αμετάβλητης μαριμπαβίρης στα ούρα είναι ελάχιστη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ήπιας, μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης που κυμαίνεται από 12 έως 70 mL/min) στις συνολικές ΦΚ παραμέτρους της μαριμπαβίρης μετά από εφάπαξ δόση 400 mg μαριμπαβίρης. Η διαφορά στις ΦΚ παραμέτρους της μαριμπαβίρης μεταξύ ασθενών με ήπια/μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ήταν <9%. Καθώς η μαριμπαβίρη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο η μαριμπαβίρη να απομακρυνθεί σημαντικά με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (κατηγορία Β κατά Child-Pugh, σκορ 7-9) στις ΦΚ παραμέτρους της ολικής ή αδέσμευτης μαριμπαβίρης μετά από εφάπαξ δόση 200 mg μαριμπαβίρης. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων, η AUC και η C_{max} ήταν 26% και 35% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν είναι γνωστό αν η έκθεση στη μαριμπαβίρη αυξάνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικία, φύλο, φυλή, εθνικότητα και βάρος

Η ηλικία (18-79 έτη), το φύλο, η φυλή (Καυκάσιος, Μαύρος, Ασιάτης ή άλλο), η εθνικότητα (Ισπανόφωνος/Λατινοαμερικάνος ή μη Ισπανόφωνος/Λατινοαμερικάνος) και το σωματικό βάρος (36 έως 141 kg) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μαριμπαβίρης με βάση τη ΦΚ ανάλυση πληθυσμών.

Τύπος μεταμόσχευσης

Οι τύποι μεταμόσχευσης (HSCT έναντι SOT) ή οι διάφοροι τύποι SOT (ήπαρ, πνεύμονας, νεφρό ή καρδιά) ή η παρουσία γαστρεντερικής (GI) νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη ΦΚ της μαριμπαβίρης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενικά

Αναγεννητική αναιμία και υπερπλασία κυττάρων του βλεννογόνου στον εντερικό σωλήνα σε συνθήκες αφυδάτωσης παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους, μαζί με κλινικές παρατηρήσεις μαλακών έως υδαρών κοπράνων και μεταβολές στα επίπεδα ηλεκτρολυτών (μόνο σε πιθήκους). Δεν ταυτοποιήθηκε επίπεδο δόσης άνευ παρατηρούμενων δυσμενών επιδράσεων (NOAEL) σε πιθήκους και ήταν <100 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί περίπου στο 0,25 της έκθεσης στους ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (RHD). Στους αρουραίους το NOAEL ήταν 25 mg/kg/ημέρα, όπου οι εκθέσεις αντιστοιχούσαν σε 0,05 και 0,1 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στην RHD στα αρσενικά και τα θηλυκά αντίστοιχα.

Η μαριμπαβίρη δεν παρουσίασε φωτοτοξικότητα *in vitro*, επομένως θεωρείται απίθανη η φωτοτοξικότητα στους ανθρώπους.

Η μαριμπαβίρη ανιχνεύθηκε σε χαμηλά επίπεδα στο χοριοειδές πλέγμα αρουραίων και στον εγκέφαλο και το ΚΝΣ πιθήκων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Καρκινογένεση

Δεν εντοπίστηκε καρκινογόνος δράση σε αρουραίους σε δόσεις έως 100 mg/kg/ημέρα όπου οι εκθέσεις ήταν 0,2 και 0,36 φορές η έκθεση στους ανθρώπους στην RHD, στα αρσενικά και τα θηλυκά υποκείμενα αντίστοιχα. Σε αρσενικά ποντίκια, μια ασαφής αύξηση της επίπτωσης του αιμαγγειώματος, του αιμαγγειοσαρκώματος και του συνδυασμού αιμαγγειώματος/αιμαγγειοσαρκώματος σε διάφορους ιστούς στη δόση 150 mg/kg/ημέρα είναι αβέβαιης σημασίας όσον αφορά τη μετάφρασή της σε κίνδυνο για τους ανθρώπους, δεδομένης της έλλειψης αντίστοιχων επιδράσεων στα θηλυκά ποντίκια ή σε αρουραίους μετά από 104 εβδομάδες χορήγησης, της έλλειψης νεοπλασματικών πολλαπλασιαστικών επιδράσεων σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια μετά από 13 εβδομάδες χορήγησης, την αρνητική γονιδιοτοξικότητα και τη διαφορά στη διάρκεια της χορήγησης στους ανθρώπους. Δεν υπήρχαν ευρήματα καρκινογένεσης στην επόμενη χαμηλότερη δόση των 75 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί περίπου σε 0,35 και 0,25 της έκθεσης στους ανθρώπους στην RHD σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα,.

Μεταλλαξιογένεση

Η μαριμπαβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε μια δοκιμασία μετάλλαξης σε βακτήρια, ούτε κλαστογόνος στην δοκιμή μικροπυρήνων μυελού των οστών. Σε δοκιμασίες λεμφώματος ποντικών, απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης, η μαριμπαβίρη επέδειξε μεταλλαξιγόνο δράση ενώ, παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης, τα αποτελέσματα ήταν αμφίβολα. Συνολικά, τα στοιχεία δείχνουν ότι η μαριμπαβίρη δεν παρουσιάζει γονιδιοτοξική δυνατότητα.

Αναπαραγωγή

Γονιμότητα

Στη συνδυασμένη μελέτη γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της μαριμπαβίρης στη γονιμότητα. Εντούτοις, σε αρσενικούς αρουραίους παρατηρήθηκε μείωση της ταχύτητας του σπέρματος σε ευθεία σε δόσεις ≥ 100 mg/kg/ημέρα (που εκτιμάται ότι είναι λιγότερο από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση [RHD]), αλλά χωρίς καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών.

Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

Σε μια συνδυασμένη μελέτη γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, η μαριμπαβίρη δεν ήταν τερατογόνος και δεν είχε καμία επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε δόσεις έως 400 mg/kg/ημέρα. Παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού βιώσιμων εμβρύων λόγω της αύξησης των

πρώιμων απορροφήσεων και των απωλειών μετά την εμφύτευση στα θηλυκά σε όλες τις εξεταζόμενες δόσεις της μαριμπαβίρης οι οποίες ήταν επίσης τοξικές για τη μητέρα. Η χαμηλότερη δόση αντιστοιχούσε σε περίπου το ήμισυ της ανθρώπινης έκθεσης στην RHD. Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής αναπτυξιακής τοξικότητας που διεξήχθη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών λόγω ανεπαρκούς μητρικής φροντίδας και μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους σχετιζόμενης με καθυστέρηση στα αναπτυξιακά ορόσημα (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός, άνοιγμα των ματιών και διαχωρισμός της πύσθης) σε δόσεις μαριμπαβίρης ≥ 150 mg/kg/ημέρα. Η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκε από δόση των 50 mg/kg/ημέρα. Η γονιμότητα και η ικανότητα ζευγαρώματος της γενιάς F₁, καθώς και η ικανότητα ολοκλήρωσης της κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών, δεν επηρεάστηκαν από δόσεις έως 400 mg/kg/ημέρα.

Σε κουνέλια, η μαριμπαβίρη δεν ήταν τερατογόνος σε δόσεις έως 100 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,45 φορές την ανθρώπινη έκθεση στην RHD).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))
Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης (E553b)
Λάκα αργιλούχου κυανό (EU) (E133)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πόμα ασφαλείας για παιδιά.

Μεγέθη συσκευασίας 28, 56 ή 112 (2 φιάλες των 56) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Νοεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIVTENCITY 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μαριμπαβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg μαριμπαβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 φιάλες των 56)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1672/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/22/1672/002 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/22/1672/003 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 φιάλες των 56)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

LIVTENCITY 200mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIVTENCITY 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μαριμπαβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg μαριμπαβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1672/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/22/1672/002 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/22/1672/003 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 φιάλες των 56)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

LIVTENCITY 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μαριμπαβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το LIVTENCITY και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το LIVTENCITY
3. Πώς να πάρετε το LIVTENCITY
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το LIVTENCITY
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το LIVTENCITY και ποια είναι η χρήση του

Το LIVTENCITY είναι ένα αντιικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία μαριμπαβίρη.

Πρόκειται για ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων ή μυελού των οστών και έχουν αναπτύξει λοίμωξη από CMV (κυτταρομεγαλοϊό) που δε θεραπεύτηκε ή επανεμφανίστηκε μετά από θεραπεία με άλλο αντιικό φάρμακο.

Ο CMV είναι ένας ιός που πολλοί άνθρωποι φέρουν στον οργανισμό τους χωρίς να εμφανίζουν συμπτώματα και φυσιολογικά παραμένει στον οργανισμό χωρίς να προκαλεί καμία βλάβη. Ωστόσο, εάν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι αποδυναμωμένο λόγω του ότι έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων ή μυελού των οστών, ενδεχομένως να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να νοσήσετε από CMV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το LIVTENCITY

Μην πάρετε το LIVTENCITY

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα:
 - γκανσικλοβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από CMV)
 - βαλγκανσικλοβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από CMV)

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το LIVTENCITY εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παραπάνω στην περίπτωση σας. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LIVTENCITY.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το LIVTENCITY εάν λαμβάνετε ήδη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους ή εβερόλιμους (φάρμακα για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος). Μπορεί να χρειαστούν πρόσθετες εξετάσεις αίματος για να ελεγχθούν τα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Υψηλά επίπεδα αυτών των φαρμάκων ενδέχεται να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιά και έφηβοι

Το LIVTENCITY δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το LIVTENCITY δεν έχει δοκιμαστεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και LIVTENCITY

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι απαραίτητο διότι το LIVTENCITY μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων, και άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του LIVTENCITY. Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας ενημερώσει εάν είναι ασφαλές να λάβετε το LIVTENCITY μαζί με άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που δεν πρέπει να λάβετε συνδυαστικά με το LIVTENCITY. Βλ. λίστα κάτω από την ενότητα «Μη λάβετε το LIVTENCITY».

Επίσης, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα. Αυτό είναι απαραίτητο διότι ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τα φάρμακά σας ή να τροποποιήσει τη δοσολογία των φαρμάκων σας:

- ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη – για φυματίωση (TB) ή σχετιζόμενες λοιμώξεις
- βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (*Hypericum perforatum*) – ένα φυτικό φάρμακο για κατάθλιψη και προβλήματα ύπνου
- στατίνες, όπως ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, πιταβαστατίνη – για υψηλή χοληστερόλη
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη – συνήθως για σπασμούς ή κρίσεις (επιληψία)
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV
- αντιόξινα (πόσιμο εναιώρημα υδροξειδίου του αργιλίου και του μαγνησίου) – για καούρα ή δυσπεψία λόγω περίσσειας οξέων στο στομάχι
- φαμοτιδίνη – για καούρα ή δυσπεψία λόγω περίσσειας οξέων στο στομάχι
- διγοξίνη – φάρμακο για την καρδιά
- κλαριθρομυκίνη – αντιβιοτικό
- κετοκοναζόλη και βορικοναζόλη – για μυκητιασικές λοιμώξεις
- διλτιαζέμη – φάρμακο για την καρδιά
- δεξτρομεθορφάνη – αντιβηχικό φάρμακο
- βαρφαρίνη – αντιπηκτικό
- από του στόματος στεροειδή αντισυλληπτικά – για αντισύλληψη
- μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται ως ηρεμιστικό

Μπορείτε να ζητήσετε από τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας μια λίστα με φάρμακα που ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το LIVTENCITY.

Κόηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το LIVTENCITY δεν συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν έχει μελετηθεί η δράση του κατά την εγκυμοσύνη και δεν είναι γνωστό εάν το LIVTENCITY θα βλάψει το μωρό σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη λήψη του LIVTENCITY. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι γνωστό αν το LIVTENCITY μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα ή εάν θα επηρέαζε το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το LIVTENCITY δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το LIVTENCITY περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το LIVTENCITY

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτό σημαίνει ότι παίρνετε δύο δισκία LIVTENCITY 200 mg το πρωί και άλλα δύο δισκία 200 mg το βράδυ. Αυτό το φάρμακο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό, ολόκληρο ή θρυμματισμένο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση LIVTENCITY από την κανονική

Εάν πάρετε πολύ μεγάλη δόση LIVTENCITY, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το LIVTENCITY

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, αν έχουν απομείνει λιγότερες από 3 ώρες έως την επόμενη κανονική δόση σας, τότε παραλείψτε τη δόση που δε λάβατε και επιστρέψτε στο κανονικό χρονοδιάγραμμα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το LIVTENCITY

Ακόμα κι αν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε το LIVTENCITY χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Εάν παίρνετε το LIVTENCITY όπως συνιστάται, θα έχετε μεγαλύτερες πιθανότητες θεραπείας της λοίμωξης ή/και της νόσου από CMV.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλαγές της γεύσης των πραγμάτων
- ναυτία
- διάρροια
- έμετος
- κόπωση

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένα επίπεδα στο αίμα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης των μοσχευμάτων
- στομαχόπονος (κοιλιακό άλγος)
- απώλεια όρεξης
- κεφαλαλγία
- απώλεια βάρους

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το LIVTENCITY

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και την επισήμανση της φιάλης μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναγράφεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το LIVTENCITY

- Η δραστική ουσία είναι η μαριμπαβίρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg μαριμπαβίρης
- Τα υπόλοιπα συστατικά (έκδοχα) είναι
- Πυρήνας δισκίου:
- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)), Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (βλ. παράγραφο 2), Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
- Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
- Πολυβινυλαλκοόλη (E1203), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), Τιτανίου διοξείδιο (E171), Τάλκης (E553b), Λάκα αργιλούχου κυανό (EU) (E133)

Εμφάνιση του LIVTENCITY και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα LIVTENCITY 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μπλε, οβάλ, με εσώγλυφη την ένδειξη «SHP» στη μία πλευρά και «620» στην αντίθετη.

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχουν είτε 28, 56 ή 112 (2 φιάλες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.