

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIVTENCITY 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg марибавир (maribavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Синя, овална изпъкнала 15,5 mm таблетка, с вдлъбнато релефно означение „SHR“ от едната страна и „620“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

LIVTENCITY е показан за лечение на инфекция и/или заболяване, причинено от цитомегаловирус (CMV), които са рефрактерни (със или без резистентност) към едно или повече предходни лечения, включително ганцикловир, валганцикловир, цидофовир или фоскарнет при възрастни пациенти, които са преминали трансплантация на хемопоеетични стволови клетки (HSCT) или трансплантация на солидни органи (SOT).

Трябва да се вземат предвид официалните указания за подходящото приложение на противовирусни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

LIVTENCITY трябва да се започне от лекар, с опит в лечението на пациенти, претърпели трансплантация на солидни органи или трансплантация на хемопоеетични стволови клетки.

Дозировка

Препоръчителната доза LIVTENCITY е 400 mg (две 200 mg таблетки) два пъти дневно, осигурявайки дневна доза 800 mg в продължение на 8 седмици. Може да се наложи продължителността на лечението да бъде индивидуализирана въз основа на клиничното състояние на всеки пациент.

Едновременно приложение с индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на LIVTENCITY и силните индуктори на цитохром P450 3A (CYP3A) рифампицин, рифабутин или жълт кантарион не се препоръчва поради възможността от понижаване на ефикасността на марибавир.

Ако съпътстващото приложение на LIVTENCITY с други силни или умерени индуктори на CYP3A (напр. карбамазепин, ефавиренц, фенobarбитал и фенитоин) не може да бъде избегнато, дозата LIVTENCITY трябва да бъде увеличена до 1 200 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Пропуснатата доза

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, ако пропуснат доза LIVTENCITY и следващата доза трябва да бъде приета в рамките на следващите 3 часа, те не трябва да приемат пропуснатата доза и да продължат с обичайния график. Пациентите не трябва да удвояват следващата си доза или да приемат по-висока от предписаната доза.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата LIVTENCITY при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Приложението на LIVTENCITY при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end stage renal disease, ESRD), включително пациенти на диализа, не е проучвано. Не се очаква да се налагат корекции на дозата при пациенти на диализа поради високата степен на свързване на марибавир с плазмените протеини (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата LIVTENCITY при пациенти с лека (Клас А по Child-Pugh) или умерена степен на чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh). Приложението на LIVTENCITY при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) не е проучвано. Не е известно дали експозицията на марибавир ще се повиши значително при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Поради това се препоръчва повишено внимание при приложението на LIVTENCITY при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на LIVTENCITY при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

LIVTENCITY е предназначен само за перорално приложение и може да се приема със или без храна. Филмираната таблетка може да се приема като цяла таблетка, като натрошена таблетка или като натрошена таблетка чрез назогастрална или орогастрална сонда.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение с ганцикловир или валганцикловир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вирусологичен неуспех по време на лечението и рецидив след лечението

Вирусологичен неуспех може да възникне по време на и след лечение с LIVTENCITY. Вирусологичен неуспех по време на периода след лечението обикновено възниква в рамките на 4–8 седмици след прекратяването на лечението. Някои pUL97 субституции, свързани с резистентност към марибавир, водят до кръстосана резистентност към ганцикловир и валганцикловир. Трябва да се проследяват CMV-ДНК нивата и да се проучат мутациите, водещи до резистентност, при пациенти, които не отговарят на лечението. Лечението трябва да бъде прекратено, ако бъдат открити мутации с резистентност към марибавир.

CMV заболяване със засягане на ЦНС

LIVTENCITY не е проучвано при пациенти с CMV инфекция на ЦНС. Въз основа на неклинични данни се очаква проникването на марибавир в ЦНС да е слабо в сравнение с плазмените нива (точка 5.2 и 5.3). Поради това не се очаква LIVTENCITY да бъде ефективен за лечението на CMV-инфекции на ЦНС (напр. менингоенцефалит).

Употреба с имunosупресори

LIVTENCITY има потенциал да повиши концентрациите на имunosупресори, които са субстрати на цитохром P450 (CYP)3A/P-gp с тесни терапевтични граници (включително такролимус, циклоsporин, сиролимус и еверолимус). Плазмените нива на тези имunosупресори трябва да се проследяват често по време на лечението с LIVTENCITY, особено след започване и след прекратяване на LIVTENCITY, и дозите трябва да се коригират, ако е необходимо (вж. точки 4.5, 4.8 и 5.2).

Риск от нежелани реакции или понижен терапевтичен ефект вследствие на лекарствени взаимодействия

Съпътстващата употреба на LIVTENCITY и определени лекарствени продукти може да доведе до известни или потенциално значими взаимодействия на лекарствени продукти, някои от които може да доведат до:

- възможни клинично значими нежелани реакции, дължащи се на по-висока експозиция на съпътстващи лекарствени продукти.
- понижен терапевтичен ефект на LIVTENCITY.

Вижте таблица 1 за стъпки за предотвратяване или контролиране на тези известни или потенциално значими взаимодействия на лекарствени продукти, включително препоръки за приложение (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху марибавир

Марибавир се метаболизира главно от CYP3A и се очаква лекарствените продукти, които индуцират или инхибират CYP3A, да повлияят върху клирънса на марибавир (вж. точка 5.2).

Съпътстващото приложение на марибавир и лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A, може да доведе до повишена плазмена концентрация на марибавир (вж. точка 5.2). Не

е необходимо коригиране на дозата, когато марибавир се прилага съпътстващо с инхибитори на CYP3A.

Съпътстващото приложение на силни или умерени индуктори на CYP3A (като рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, ефавиренц и жълт кантарион) се очаква значително да понижи плазмената концентрация на марибавир, което може да доведе до понижаване на ефикасността. Поради това трябва да се обмисли приложение на алтернативни лекарствени продукти, без потенциал за индуциране на CYP3A. Съпътстващото приложение на марибавир със силни индуктори на цитохром P450 3A (CYP3A) рифампицин, рифабутин или жълт кантарион не се препоръчва.

Ако едновременното приложение на марибавир с други силни или умерени индуктори на CYP3A (напр. карбамазепин, ефавиренц, фенobarбитал и фенитоин) не може да бъде избегнато, дозата на марибавир трябва да се увеличи до 1 200 mg два пъти дневно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ефект на марибавир върху други лекарствени продукти

Съпътстващото приложение на марибавир с валганцикловир/ганцикловир е противопоказано (вж. точка 4.3). LIVTENCIT може да антагонизира антивирусния ефект на ганцикловир и валганцикловир, като инхибира UL97 серин/треонин киназа на човешки CMV, което е необходимо за активирането/фосфорилирането на ганцикловир и валганцикловир (вж. точки 4.3 и 5.1).

При терапевтични концентрации не се очакват клинично значими взаимодействия, когато марибавир се прилага съпътстващо със субстрати на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 и 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP); протеин за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion protein, MATE)/2K; транспортери на органични аниони (organic anion transporters, OAT)1; транспортери на органични катиони (organic cation transporters, OCT)1 и OCT2; транспортиращ органични аниони полипептид (organic anion transporting polypeptide, OATP)1B1 и OATP1B3 въз основа на *in vitro* резултати *in vitro* и клинични резултати за взаимодействия (Таблица 1 и точка 5.2).

Марибавир действа като индуктор на ензима CYP1A2 *in vitro*. Няма налични клинични данни, за да се изключи рискът от взаимодействие чрез индукция на CYP1A2 *in vivo*. Следователно съпътстващото приложение на марибавир и лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на CYP1A2 с тесен терапевтичен прозорец (напр. тизанидин и теофилин), трябва да се избягва поради риск от липса на ефикасност на субстратите на CYP1A2.

Съпътстващото приложение на марибавир повишава плазмената концентрация на такролимус (вж. таблица 1). Когато имуносупресорите такролимус, циклоспорин, еверолимус или сиролимус се прилагат едновременно с марибавир, нивата на имуносупресорите трябва да се наблюдават често по време на лечението с марибавир, особено след започване и след прекратяване на марибавир, и дозата трябва да се коригира, ако е необходимо (вж. точка 4.4 и таблица 1).

Марибавир инхибира P-гр транспортера *in vitro* в клинично значими концентрации. В клинично проучване съпътстващото приложение на марибавир повишава плазмените концентрации на дигоксин (вж. Таблица 1). Следователно трябва да се обръща особено внимание, когато марибавир и чувствителни P-гр субстрати (напр. дигоксин, дабигатран) се прилагат съпътстващо. Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат наблюдавани и може да се наложи понижаване на дозата дигоксин, ако е необходимо (вж. таблица 1).

Марибавир инхибира транспортера на BCRP *in vitro* при клинично значими концентрации. Поради това се очаква при едновременно приложение на марибавир и чувствителни субстрати на BCRP, като розувастатин, тяхната експозиция да бъде увеличена и това да доведе до нежелани лекарствени реакции.

In vitro марибавир инхибира ОАТ3, поради това плазмените концентрации на лекарствени продукти, транспортирани от ОАТ3, може да бъдат повишени (напр. ципрофлоксацин, имипенем и циластатин).

In vitro, марибавир инхибира МАТЕ1. Няма налични клинични данни дали съпътстващото приложение на марибавир с чувствителни МАТЕ1 субстрати (напр. метформин) може потенциално да доведе до клинично значими взаимодействия.

Обща информация

Ако поради лечението с марибавир са извършени корекции на дозата на съпътстващи лекарствени продукти, дозите трябва отново да бъдат коригирани след приключването на лечението с марибавир. Таблица 1 представя списък на установените или потенциално клинично значимите взаимодействия с лекарствени продукти. Описаните взаимодействия с лекарствени продукти са въз основа на проведени с марибавир проучвания или са прогнозираны взаимодействия с лекарствени продукти, които може да настъпят при марибавир (вж. точки 4.4 и 5.2).

Таблица 1: Взаимодействия и препоръки за дозиране с други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефект върху съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI) (вероятен механизъм на действие)	Препоръка за съпътстващото приложение с марибавир
Антиацидни средства		
антиацид (перорална суспензия алуминиев и магнезиев хидроксид) (20 ml единична доза, марибавир 100 mg единична доза)	↔ марибавир AUC 0,89 (0,83, 0,96) C _{max} 0,84 (0,75, 0,94)	Не се изисква корекция на дозата.
фамотидин	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↔ марибавир	Не се изисква корекция на дозата.
пантопразол	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↔ марибавир	Не се изисква корекция на дозата.
омепразол	↔ марибавир ↑ съотношение на концентрацията на омепразол/ 5-хидроксиомепразол в плазмата 1,71 (1,51, 1,92) 2 ч след дозата (инхибиране на CYP2C19)	Не се изисква корекция на дозата.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефект върху съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI) (вероятен механизъм на действие)	Препоръка за съпътстващото приложение с марибавир
Антиаритмични средства		
дигоксин (0,5 mg единична доза, 400 mg два пъти дневно марибавир)	↔ дигоксин AUC 1,21 (1,10, 1,32) C _{max} 1,25 (1,13, 1,38) (Инхибиране на P-гр)	Трябва да се внимава при съпътстващото приложение на марибавир и дигоксин. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се наблюдават. Възможно е да се наложи дозата на чувствителните P-гр субстрати, като дигоксин, да бъде намалена при съпътстващо приложение с марибавир.
Антибиотици		
кларитромицин	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↑ марибавир (инхибиране на CYP3A)	Не се изисква корекция на дозата.
Антиконвулсанти		
карбамазепин фенобарбитал фенитоин	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↓ марибавир (индуциране на CYP3A)	Препоръчителна е корекция на дозата марибавир до 1200 mg два пъти дневно при съпътстващо приложение с тези антиконвулсанти.
Противогъбични средства		
кетоназол (400 mg единична доза, марибавир 400 mg единична доза)	↑ марибавир AUC 1,53 (1,44, 1,63) C _{max} 1,10 (1,01, 1,19) (инхибиране на CYP3A и P-гр)	Не се изисква корекция на дозата.
вориконазол (200 mg два пъти дневно, марибавир 400 mg два пъти дневно)	Очаквано: ↑ марибавир (инхибиране на CYP3A) ↔ вориконазол AUC 0,93 (0,83, 1,05) C _{max} 1,00 (0,87, 1,15) (инхибиране на CYP2C19)	Не се изисква корекция на дозата.
Антихипертензивни средства		
дилтиазем	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↑ марибавир (инхибиране на CYP3A)	Не се изисква корекция на дозата.
Антимикобактериални средства		
рифабутин	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↓ марибавир (индуциране на CYP3A)	Съпътстващото приложение на марибавир и рифабутин не се препоръчва поради вероятността от понижаване на ефикасността на марибавир.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефект върху съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI) (вероятен механизъм на действие)	Препоръка за съпътстващото приложение с марибавир
рифампицин (600 mg веднъж дневно, марибавир 400 mg два пъти дневно)	↓ марибавир AUC 0,40 (0,36, 0,44) C _{max} 0,61 (0,52, 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14, 0,25) (индуциране на CYP3A и CYP1A2)	Съпътстващото приложение на марибавир и рифампин не се препоръчва поради вероятността от понижаване на ефикасността на марибавир.
Антитусивни средства		
декстрометорфан (30 mg единична доза, марибавир 400 mg два пъти дневно)	↔ декстрофан AUC 0,97 (0,94, 1,00) C _{max} 0,94 (0,88, 1,01) (инхибиране на CYP2D6)	Не се изисква корекция на дозата.
Стимуланти на ЦНС		
Билкови продукти		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↓ марибавир (индуциране на CYP3A)	Съпътстващото приложение на марибавир и жълт кантарион не се препоръчва поради вероятността от понижаване на ефикасността на марибавир.
Антивирусни лекарства за ХИВ		
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза		
Ефавиренц Етавирин Невирапин	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↓ марибавир (индуциране на CYP3A)	Препоръчителна е корекция на дозата марибавир до 1 200 mg два пъти дневно при едновременно приложение с тези ненуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза.
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза		
Тенофовир дизопроксил Тенофовир алафенамид Абакавир Ламивудин Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↔ марибавир ↔ нуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза	Не се изисква корекция на дозата.
Протеазни инхибитори		
усилени с ритонавир протеазни инхибитори (атазанавир, дарунавир, лопинавир)	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↑ марибавир (инхибиране на CYP3A)	Не се изисква корекция на дозата.
Инхибитори на трансфера на интегразната верига		
долутегравир	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↔ марибавир ↔ долутегравир	Не се изисква корекция на дозата.
HMG-CoA редуктазни инхибитори		
аторвастатин флувастатин симвастатин	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↑ HMG-CoA редуктазни инхибитори (инхибиране на BCRP)	Не се изисква корекция на дозата.

Лекарствен продукт по терапевтична област	Ефект върху съотношение на средните геометрични стойности (90 % CI) (вероятен механизъм на действие)	Препоръка за съпътстващото приложение с марибавир
розувастатин ^a	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↑ розувастатин (инхибиране на BCRP)	Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за свързани с розувастатин събития, особено при появата на миопатия и рабдомиолиза.
Имуносупресори		
циклоспорин ^a еверолимус ^a сиролимус ^a	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↑ циклоспорин, еверолимус, сиरोлимус (Инхибиране на CYP3A/P-gp)	Необходимо е често наблюдение на нивата на циклоспорин, еверолимус, сиरोлимус, особено след започване и след прекратяване на марибавир, и дозата трябва да се коригира, ако е необходимо.
такролимус ^a	↑ такролимус AUC 1,51 (1,39, 1,65) C _{max} 1,38 (1,20, 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41, 1,74) (Инхибиране на CYP3A/P-gp)	Необходимо е често наблюдение на нивата на такролимус, особено след започване и след прекратяване на марибавир, и дозата трябва да се коригира, ако е необходимо.
Перорални антикоагуланти		
варфарин (10 mg единична доза, марибавир 400 mg два пъти дневно)	↔ S-варфарин AUC 1,01 (0,95, 1,07) (инхибиране на CYP2C9)	Не се изисква корекция на дозата.
Перорални контрацептиви		
системно действащи перорални хормонални контрацептиви	Взаимодействието не е проучвано. Очаквано: ↔ перорални хормонални контрацептиви (инхибиране на CYP3A)	Не се изисква корекция на дозата.
Седативни средства		
мидазолам (0,075 mg/kg, единична доза, марибавир 400 mg два пъти дневно за 7 дни)	↔ мидазолам AUC 0,89 (0,79, 1,00) C _{max} 0,82 (0,70, 0,96)	Не се изисква корекция на дозата.

↑ = повишаване, ↓ = понижаване, ↔ = без промяна

CI = доверителен интервал

*AUC_{0-∞} за единична/единична доза, AUC₀₋₁₂ за ежедневна доза два пъти дневно.

Забележка: таблицата не е изчерпателна, но предоставя примери за клинично значими взаимодействия.

^a Направете справка със съответната кратка характеристика на продукта.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на марибавир при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). LIVTENCITY не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Не се очаква марибавир да повлияе на плазмените концентрации на системно действащите перорални контрацептивни стероиди (вж. точка 4.5).

Кърмене

Не е известно дали марибавир или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата на естествено хранене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с LIVTENCITY.

Фертилитет

Проучвания на фертилитета не са проведени при хора с LIVTENCITY. Не са установени ефекти върху фертилитета или репродуктивните характеристики при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и ембриофеталното развитие, но е наблюдавано понижаване на скоростта на сперматозоидите с движение направо при дози ≥ 100 mg/kg/дневно (което е приблизително < 1 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза при хора [recommended human dose, RHD]). В неклиничните проучвания при плъхове и маймуни не е имало ефекти върху репродуктивните органи при мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

LIVTENCITY не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Информация за нежелани събития е събрана по време на фазата на лечение и фазата на проследяване до Седмица 20 при проучване фаза 3 (вж. точка 5.1). Средната експозиция (SD) за LIVTENCITY е 48,6 (13,82) дни с максимум 60 дни. Най-често съобщаваните нежелани реакции, възникващи при най-малко 10% от участниците в групата на LIVTENCITY са: нарушения във вкуса (46%), гадене (21%), диария (19%), повръщане (14%) и умора (12%). Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са диария (2%) и гадене, намалено тегло, умора, повишени нива на имunosупресиращи лекарства и повръщане, (всички наблюдавани при $< 1\%$).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите са дефинирани, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 2: Нежелани реакции, идентифицирани при LIVTENCITY

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Много чести	Нарушение на вкуса*
	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене, повръщане
	Чести	Болка в горната част на корема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора
	Чести	Понижен апетит
Изследвания	Чести	Повишено ниво на имunosупресиращо лекарство*, Намалено тегло

Описание на избрани нежелани реакции*

Нарушение във вкуса

Нарушение във вкуса (състоящо се от съобщавани предпочитани термини агеузия, дисгеузия, хипогеузия и разстройство на вкуса) е наблюдавано при 46% от пациентите, лекувани с LIVTENCITY. Тези събития рядко водят до прекратяване на приема на LIVTENCITY (0,9%) и при повечето пациенти отзвучават, докато пациентите продължават с терапията (37%) или в рамките на средно 7 дни (оценка по Kaplan-Meier, 95% CI: 4–8 дни) след прекратяване на лечението.

Повишения в плазмените нива на имunosупресорите

Повишено ниво на имunosупресиращо лекарство (състоящо се от предпочитаните термини повишено ниво на имunosупресиращо лекарство и повишено ниво на лекарство) е наблюдавано при 9% от пациентите, лекувани с LIVTENCITY. LIVTENCITY има потенциал да повиши лекарствените концентрации на имunosупресорите, които са субстрати на CYP3A и/или P-гр с тесни терапевтични диапазони (включително такролимус, циклоспорин, сиролимус и еверолимус). (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В проучване 303 е наблюдавано случайно предозиране на единична допълнителна доза при 1 участник, лекуван с LIVTENCITY, на Ден 13 (1 200 mg обща дневна доза). Не са съобщени нежелани реакции.

В проучване 202 40 участници са с експозиция на дози 800 mg два пъти дневно, а 40 участници са с експозиция на 1 200 mg два пъти дневно със средна продължителност 90 дни. В проучване 203 40 участници са с експозиция на дози 800 mg два пъти дневно, а 39 участници са с експозиция на 1 200 mg два пъти дневно с максимална продължителност 177 дни. Няма чувствителни разлики в профила на безопасност във всяко проучване в сравнение с групата на 400 mg два пъти дневно в проучване 303, в което участниците приемат марибавир с максимална продължителност 60 дни.

Няма известен специфичен антидот за марибавир. В случай на предозиране е препоръчително пациентът да бъде наблюдаван за нежелани реакции и да бъде проведено подходящо симптоматично лечение. Вследствие на високата степен на свързване на плазмените протеини с марибавир, малко вероятно е диализата значително да понижи плазмените концентрации на марибавир.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, директно действащи антивирусни средства, АТС код: J05AX10.

Механизъм на действие

Марибавир е конкурентен инхибитор на UL97 протеин киназата. Инхибирането на UL97 се наблюдава във фазата на репликация на вирусната ДНК, инхибирайки UL97 серин/треонин киназата чрез конкурентно инхибиране на свързването на АТР към мястото за свързване на АТР на киназата без да повлиява процеса на матурация на конкатемери, премахвайки фосфотрансферазата, инхибираща репликацията и матурацията на ДНК на CMV, капсидирането на ДНК на CMV и ядреното изтичане на ДНК на CMV.

Антивирусна активност

Марибавир инхибира репликацията на човешки CMV при тестове за редуциране на вируса, ДНК хибридизация и намаляване на плаките в клетъчна линия от човешки белодробни фибробласти (MRC-5), човешки ембрионални бъбречни клетки (HEK) и човешки фибробласти от препуциум (MRHF). Стойностите на EC₅₀ са в диапазона от 0,03 до 2,2 µM в зависимост от клетъчната линия и крайната точка на анализа. Антивирусната активност на марибавир в клетъчни култури е оценена също и спрямо клинични изолати на CMV. Медианите на стойностите на EC₅₀ са 0,1 µM (n=10, диапазон 0,03–0,13 µM) и 0,28 µM (n=10, диапазон 0,12–0,56 µM), определени съответно с помощта на анализи на ДНК хибридизация и редуциране на плаките. Не е наблюдавана значителна разлика в стойностите на EC₅₀ при четирите човешки генотипа CMV гликопротеин B (N = 2, 1, 4 и 1 съответно за gB1, gB2, gB3 и gB4).

Комбинирана антивирусна активност

При тестването на марибавир в *in vitro* комбинация с други антивирусни съединения е наблюдаван силен антагонизъм при ганцикловир.

Не е наблюдаван антагонизъм при комбинация с цидофовир, фоскарнет и летермовир.

Вирусна резистентност

В клетъчна култура

Марибавир не влияе върху UL54-кодираната ДНК полимераза която, когато има определени мутации, придава резистентност към ганцикловир/валганцикловир, фоскарнет и/или цидофовир. Мутации, обуславящи резистентност към марибавир, са идентифицирани в гена UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L и Y617del. Тези мутации придават резистентност в диапазона от 3,5-кратно до > 200-кратно повишаване на стойностите на EC₅₀. Вариантите на гена UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC и 301311del) придават единствено ниска резистентност към марибавир (< 5-кратно повишаване на EC₅₀), докато L335P придава висока резистентност към марибавир.

В клинични проучвания

В проучване 202 Фаза 2 и проучване 203, оценяващи марибавир при 279 реципиенти на HSCT или на SOT, данните от определянето на генотипа на pUL97 след лечението на 23 от 29 пациенти, които първоначално постигат вираемичен клирънс, а по-късно преминават рекурентна CMV инфекция, докато приемат марибавир, показват 17 пациенти с мутации T409M или H411Y и 6 пациенти с мутация C480F. От 25 пациенти, които не са отговорили на терапия с марибавир > 14 дни, 9 имат мутации T409M или H411Y, а 5 пациенти имат мутация C480F. Извършено е допълнително pUL27 генотипизиране при 39 пациенти в проучване 202 и 43 пациенти в проучване 203. Единствената свързана с резистентност аминокиселинна субституция в pUL27, която не е открита на изходното ниво, е G344D. Фенотипният анализ на рекомбинантите на pUL27 и pUL97 показва, че pUL97 мутациите T409M, H411Y и C480F придават съответно 78-кратни, 15-кратни и 224-кратни увеличения в EC₅₀ на марибавир спрямо

щамата от див тип, докато pUL27 мутацията G344D не показва разлика в EC₅₀ на марибавир в сравнение с щамата от див тип.

Във проучване 303 Фаза 3, оценяващо марибавир при пациенти с фенотипна резистентност към валганцикловир/ганцикловир, ДНК секвенционен анализ на целите кодиращи участъци на pUL97 и pUL27 е извършен върху 134 сдвоени секвенции от лекувани с марибавир пациенти. Възникналите в хода на лечението pUL97 субституции F342Y (4,5-кратна), T409M (78-кратна), H411L/N/Y (съответно 69-, 9- и 12-кратна) и/или C480F (224-кратна) са открити в 60 участници и се свързват с липса на отговор (47 участници с неуспешно лечение и 13 участници с рецидивирало заболяване). Един участник с pUL27 L193F субституция (2,6-кратно редуцирана чувствителност към марибавир) по време на изходното ниво не достига първичната крайна точка. В допълнение следните множество мутации са свързани с липса на отговор; F342Y+T409M+H411N (78 пъти), C480F+H411L+H411Y (224 пъти), F342Y+H411Y (56 пъти), T409M+C480F (224 пъти) и H411Y+C480F (224 пъти).

Кръстосана резистентност

Кръстосана резистентност е наблюдавана между марибавир и ганцикловир/валганцикловир (vGCV/GCV) в клетъчни култури и в клинични проучвания. В проучване 303 Фаза 3 общо 44 пациенти в рамките на марибавир имат субституции, свързани с резистентност, предизвикана от лечението (resistance associated substitutions, RAS) към определено от изследователя лечение (investigator assigned treatment, IAT), 24 от тези пациенти имат C480F или F342Y RAS, предизвикани от лечението, като и двата са кръстосано резистентни както към ганцикловир/валганцикловир, така и към марибавир. От тези 24 пациенти 1 (4%) е постигнал първичната крайна точка. Като цяло, само осем от тези 44 пациенти са постигнали първичната крайна точка. Свързаните с резистентност към vGCV/GCV pUL97 субституции F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L и Y617del понижават чувствителността към марибавир > 4,5-кратно. Други пътища на резистентност към vGCV/GCV не са оценявани за кръстосана резистентност с марибавир. pUL54 ДНК полимеразните субституции, придаващи резистентност към vGCV/GCV, цидофовир или фоскарнет, запазват чувствителност към марибавир.

pUL97 субституциите F342Y и C480F са възникнали в хода на лечението с марибавир и са свързани с резистентност субституции, които придават > 1,5-кратна понижена чувствителност към vGCV/GCV, многократно редуциране, което е свързано с фенотипна резистентност към vGCV/GCV. Клиничното значение на тази кръстосана резистентност към vGCV/GCV за тези субституции не е определено. Резистентен към марибавир вирус остава чувствителен към цидофовир и фоскарнет. Не са съобщени също и свързани с резистентност към марибавир pUL27 субституции, оценявани за кръстосана резистентност към vGCV/GCV, цидофовир или фоскарнет. Предвид липсата на субституции, свързани с резистентност към тези лекарства, картирани към pUL27, не се очаква кръстосана резистентност на pUL27 субституции към марибавир.

Клинична ефикасност

Многоцентрово, рандомизирано, открито, контролирано с активно вещество супериорно проучване Фаза 3 (Проучване SHP620-303) оценява ефикасността и безопасността на лечението с LIVTENCITY сравнено с определено от изследователя лечение (IAT) при 352 реципиенти на HSCT и SOT с CMV инфекция, които са рефрактерни към лечение с ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет или цидофовир, включително CMV инфекции със или без потвърдена резистентност към 1 или повече анти-CMV средства. Рефрактерната CMV инфекция е дефинирана като документиран неуспех за постигане > 1 log₁₀ понижаване в ДНК нивото на CMV в цяла кръв или плазма след 14-дневен или по-дълъг период на лечение с интравенозен ганцикловир/перорален валганцикловир, интравенозен фоскарнет или интравенозен цидофовир. Тази дефиниция се отнася за текущата CMV инфекция и най-скорошно прилаганото анти-CMV средство.

Пациентите са стратифицирани според типа трансплантат (HSCT или SOT) и скрининговите ДНК нива на CMV, и след това рандомизирани в съотношение 2:1 да приемат LIVTENCITY 400 mg два пъти дневно или IAT (ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет или цидофовир) в продължение на 8-седмичен период на лечение и 12-седмична фаза на проследяване.

Средната възраст на участниците в проучването е 53 години и по-голямата част от участниците са от мъжки пол (61%) от европейска раса (76%) и не са от испано- или латиноамерикански произход (83%), със сходни разпределения в двете рамене на лечение. Характеристиките на заболяването на изходното ниво са обобщени в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3: Обобщение на характеристиките на заболяването на изходното ниво на изследваната популация в проучване 303

Характеристики ^a	IAT (N=117)	LIVTENCITY 400 mg два пъти дневно (N=235)
Лечение с IAT преди рандомизацията, n (%)^b		
Ганцикловир/валганцикловир	98 (84)	204 (87)
Фоскарнет	18 (15)	27 (12)
Цидофовир	1 (1)	4 (2)
Лечение с IAT след рандомизацията, n (%)		
Фоскарнет	47 (41)	n/a
Ганцикловир/валганцикловир	56 (48)	n/a
Цидофовир	6 (5)	n/a
Фоскарнет + ганцикловир/валганцикловир	7 (6)	n/a
Тип трансплантат, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^a	69 (59)	142 (60)
Бъбрек ^г	32 (46)	74 (52)
Бял дроб ^г	22 (32)	40 (28)
Сърце ^г	9 (13)	14 (10)
Множество ^г	5 (7)	5 (4)
Черен дроб ^г	1 (1)	6 (4)
Панкреас ^г	0	2 (1)
Черва ^г	0	1 (1)
Категория според ДНК нива на CMV, съобщени от централна лаборатория, n (%)^d		
Високи	7 (6)	14 (6)
Междинни	25 (21)	68 (29)
Ниски	85 (73)	153 (65)
Симптоматична CMV инфекция на изходното ниво^d		
Не	109 (93)	214 (91)
Да ^e	8 (7)	21 (9)
CMV синдром (само за SOT), n (%) ^{г, е, ж}	7 (88)	10 (48)
Тъканно инвазивно заболяване, n (%) ^{д, г, ж}	1 (13)	12 (57)

CMV = цитомегаловирус, ДНК = дезоксирибонуклеинова киселина, HSCT = трансплантация на хемопоеични стволови клетки, IAT = определено от изследователя анти-CMV лечение, max = максимум, min = минимум, N = брой пациенти, SOT = трансплантация на солидни органи.

^a Изходното ниво е дефинирано като последната стойност на или преди датата на първата доза от определеното в проучването лечение, или датата на рандомизация за пациенти, които не са приемали определено в проучването лечение.

^b Процентите се основават на броя на участниците в рандомизираната група във всяка колона. Най-скорошно прилаган анти-CMV препарат, използван за потвърждение на рефрактерните критерии за участие.

^в Най-скорошният трансплантат.

^г Процентите се основават на броя на пациентите в категорията.

^д Вирусният товар е определен за анализа от резултатите за CMV DNA в плазмата чрез qPCR от централна специализирана лаборатория на изходно ниво като висок ($\geq 91\,000$ IU/ml), среден (≥ 9100 и $< 91\,000$ IU/ml) и нисък ($< 9\,100$ IU/ml).

^е Потвърдено от Комитета по експертна оценка на крайните точки (EAC).

^ж Пациентите може да имат CMV синдром и тъканно инвазивно заболяване.

Първичната крайна точка за ефикасност е потвърдено изчистване на CMV от кръвта (плазмена CMV ДНК концентрация под долната граница на количествено определяне ($< \text{LLOQ}$; т.е., < 137 IU/ml)) на Седмица 8 независимо дали определеното в проучването лечение е прекратено преди края на определените 8 седмици на терапия. Ключовата вторична крайна точка е вiremичен клирънс на CMV и контрол над симптомите на CMV инфекция в Седмица 8 със запазване на този ефект от лечението до Седмица 16 от проучването. Контролът над симптомите на CMV инфекция е дефиниран като отшумяване или подобрение на инвазивното заболяване на тъканите или CMV синдрома за пациенти, които са симптоматични на изходното ниво, или липса на нови симптоми при пациенти, които са асимптоматични на изходното ниво.

За първичната крайна точка LIVTENCITY е супериорен спрямо IAT (съответно 56% спрямо 24%, $p < 0,001$). За ключовата вторична крайна точка съответно 19% спрямо 10% в групите на LIVTENCITY и IAT постигат едновременно CMV вiremичен клирънс и контрол над симптомите на CMV инфекция ($p=0,013$) (вж. Таблица 4).

Таблица 4: Анализ на първичната и ключовата вторична крайна точка за ефикасност (рандомизирана група) в проучване 303

	IAT (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg два пъти дневно (N=235) n (%)
Първична крайна точка: Отговор на CMV вiremичен клирънс в седмица 8		
Общо		
Отговорили	28 (24)	131 (56)
Коригирана разлика в частта на отговорилите (95% CI) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
p-стойност: коригирана ^a		$< 0,001$
Ключова вторична крайна точка: Постигане на CMV вiremичен клирънс и контрол над симптомите на CMV инфекция^b в седмица 8 с поддържане до седмица 16^b		
Общо		
Отговорили	12 (10)	44 (19)
Коригирана разлика в частта на отговорилите (95% CI) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
p-стойност: коригирана ^a		0,013

CI = доверителен интервал; CMV = цитомегаловирус; HSCT = трансплантация на хемопоеични стволови клетки; IAT = определено от изследователя анти-CMV лечение; N = брой пациенти; SOT = трансплантация на солидни органи.

^a Подход за среднопретеглени стойности на Cochran-Mantel-Haenszel използван за коригираната разлика в частта (марибавир-IAT), съответния 95% CI и p-стойността след корекция за типа трансплантат и плазмената CMV ДНК концентрация от изходното ниво.

^b Контролът над симптомите на CMV инфекция е дефиниран като отшумяване или подобрение на инвазивното заболяване на тъканите или CMV синдрома за пациенти, които са симптоматични на изходното ниво, или липса на нови симптоми при пациенти, които са асимптоматични на изходното ниво.

Ефектът от лечението е постоянен при различните тип трансплантат, възрастова група и наличието на CMV синдром/заболяване на изходно ниво. Въпреки това LIVTENCITY е по-малко ефективен при участници с повишени нива на CMV ДНК ($\geq 50\,000$ IU/ml) и пациенти с липса на генотипна резистентност (вж. Таблица 5).

Таблица 5: Процент на отговорилите по подгрупи в проучване 303

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg два пъти дневно (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Тип трансплантат				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Изходен вирусен товар на CMV ДНК				
Нисък	21/85	25	95/153	62
Умерен/висок	7/32	22	36/82	44
Генотипна резистентност към други анти-CMV агенти				
Да	14/69	20	76/121	63
Не	11/34	32	42/96	44
CMV синдром/заболяване на изходно ниво				
Да	1/8	13	10/21	48
Не	27/109	25	121/214	57
Възрастова група				
18 до 44 години	8/32	25	28/55	51
45 до 64 години	19/69	28	71/126	56
≥ 65 години	1/16	6	32/54	59

CMV = цитомегаловирус, ДНК = дезоксирибонуклеинова киселина, HSCT = трансплантация на хемопоетични стволови клетки, SOT = трансплантация на солиден орган

Рецидив

Вторичната крайна точка за рецидив на вiremия на CMV е съобщена при 57% от пациентите, лекувани с марибавир, и при 34% от пациентите, лекувани с IAT. От тях, 18% в групата на марибавир имат рецидив на вiremия на CMV по време на лечението в сравнение с 12% от групата на IAT. Рецидив на вiremия на CMV по време на проследяването е наблюдаван при 39% от пациентите в групата на марибавир и при 22% от пациентите в групата на IAT.

Обща смъртност: Смъртността поради каквато и да е причина е оценена за целия период на проучването. Сходен процент от участниците във всяка група на лечение са починали по време на проучването (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с LIVTENCITY в една или повече подгрупи на педиатричната популация за пациентите за лечение на цитомегаловирусна инфекция (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакологичната активност на марибавир се дължи на основния лекарствен продукт. Фармакокинетиката на марибавир е характеризирана след перорално приложение при здрави доброволци и преминали трансплантация пациенти. Експозицията на марибавир се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата. При здрави участници средно геометричните стойности на AUC_{0-t} , C_{max} и C_{trough} в стационарно състояние са съответно $101\ \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $16,4\ \mu\text{g/ml}$ и $2,89\ \mu\text{g/ml}$ след перорални дози марибавир 400 mg два пъти дневно.

При преминали трансплантация пациенти експозициите в стационарно състояние след перорално приложение на дози марибавир 400 mg два пъти дневно са посочени по-долу въз

основа на популационен фармакокинетичен анализ. Стационарно състояние е постигнато след 2 дни, с коефициент на кумулиране 1,47 за AUC и 1,37 за C_{max}. Интраиндивидуалната вариабилност (< 22%) и интериндивидуалната вариабилност (< 37%) при ФК параметрите на марибавир са ниски до умерени.

Таблица 6: Фармакокинетични свойства на марибавир при реципиенти на трансплантати въз основа на популационен фармакокинетичен анализ

Параметър GM (% CV)	AUC _{0-τ} μg·h/ml	C _{max} μg/ml	C _{trough} μg/ml
Марибавир 400 mg два пъти дневно	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
GM: Средно геометрична стойност, % CV: Геометричен коефициент на вариация			

Абсорбция

Марибавир се абсорбира много бързо с пикови плазмени концентрации, получаващи се 1,0 до 3,0 часа след дозата. Експозицията към марибавир не се повлиява от счупването на таблетката, приложението на натрошена таблетка чрез назогастрални (NG)/орогастрални сонди или едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа (PPIs), антагонисти на рецептора за хистамин H₂ (H₂ блокери) или антиацитиди.

Ефект на храната

При здрави доброволци пероралното приложение на единична доза 400 mg марибавир с храна с умерено високо съдържание на мазнини и високо калорична храна няма ефект върху общата експозиция (AUC) и води до 28% намаление на C_{max} на марибавир, което не се счита за клинично значимо.

Разпределение

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи привидният обем на разпределение в стационарно състояние е определен на 24,9 l.

In vitro свързването на марибавир с човешките плазмени протеини е 98,0% при концентрация в диапазона от 0,05–200 μg/ml. *Екс vivo* свързването на марибавир с протеини (98,5%–99,0%) съответства на *in vitro* данните, без да се наблюдава явна разлика сред здравите участници, участниците с чернодробно (умерено) или бъбречно (леко, умерено или тежко) увреждане, пациентите с човешки имунодефицитен вирус (HIV) или преминалите трансплантация пациенти.

Марибавир може да премине през кръвно-мозъчната бариера при хората, но се очаква, че проникването в ЦНС е ниско в сравнение с плазмените нива (вж. точка 4.4 и 5.3).

Данните *in vitro* показват, че марибавир е субстрат на Р-гликопротеин (P-gp), протеин на резистентност на рака на гърдата (BCRP) и транспортери на органични катиони 1 (OCT1). Промените в плазмената концентрация на марибавир вследствие на инхибиране на Р-gp/BCRP/OCT1 не са клинично значими.

Биотрансформация

Марибавир се елиминира главно чрез чернодробния метаболизъм чрез CYP3A4 (очаква се фракцията, метаболизирана чрез основния път на метаболизиране, да бъде най-малко 35%), с вторично участие на CYP1A2 (очаква се метаболизираната фракция да бъде не повече от 25%). Основният метаболит на марибавир се образува след N-деалкилирането на изопропиловата група и се счита за фармакологично неактивен. Метаболитното съотношение на този основен метаболит в плазмата е 0,15-0,20. Множество UGT ензими, а именно UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 и вероятно UGT1A9, участват в глюкуронирането на марибавир при хората, но

участието на глюкуронирането в общия клирънс на марибавир е ниско, въз основа на *in vitro* данните.

Въз основа на *in vitro* проучванията метаболизмът на марибавир не е медиран от CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 или UGT2B15.

Елиминиране

Елиминационният полуживот и пероралният клирънс на марибавир са съответно 4,3 часа и 2,67 l/ч. при преминали трансплантация пациенти. След единична доза при перорално приложение на [¹⁴C]-марибавир се откриват приблизително 61% и 14% от радиоактивността съответно в урината и фецеса, основно като главния и неактивен метаболит. Уринната екскреция на непроменен марибавир е минимална.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се наблюдават клинично значими ефекти при лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (измерен креатининов клирънс в диапазона от 12 до 70 ml/min) върху общите ФК параметри на марибавир след единична доза 400 mg марибавир. Разликата между ФК параметрите на марибавир при отделните участници с лека/умерена или тежка степен на бъбречно увреждане и участниците с нормална бъбречна функция е < 9%. Тъй като марибавир е с висока степен на свързване към плазмените протеини, малко вероятно е марибавир да бъде елиминиран в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдава клинично значим ефект при умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh, скор 7–9) върху общите ФК параметри или ФК параметрите на несвързан марибавир след единична доза 200 mg марибавир. Сравнени с контролните здрави участници AUC и C_{max} са съответно 26% и 35% по-високи при участници с умерено чернодробно увреждане. Не е известно дали експозицията на марибавир ще се повиши при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Възраст, пол, раса, етническа принадлежност и тегло

Възрастта (18–79 години), полът, расата (европейска, чернокожи, азиатски произход или друга), етническият произход (испано/латиноамерикански или нелатиноамерикански) и теглото (36 до 141 kg) нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на марибавир въз основа на ФК анализа на популацията.

Типове трансплантати

Типовете трансплантати (HSCT спрямо SOT) или различните типове SOT (черен дроб, бял дроб, бъбрек или сърце), или наличието на стомашно-чревна (GI) реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) нямат клинично значим ефект върху ФК на марибавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща информация

Регенеративна анемия и хиперплазия на клетките на лигавицата на чревния тракт, наблюдавана с дехидратация, са отбелязани при плъхове и маймуни, заедно с клинични наблюдения на меки до воднисти изпражнения и промени в електролитите (само при маймуни). Ниво без наблюдавани нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL) не е установено при маймуни и е < 100 mg/kg/дневно, което е приблизително 0,25 пъти експозицията при хора при

препоръчителната доза при хора (recommended human dose, RHD). При плъхове NOAEL е 25 mg/kg/дневно, при което експозициите са 0,05 и 0,1 пъти експозицията при хора при RHD, съответно при мъже и жени.

Марибавир не проявява фототоксичност *in vitro*, затова потенциалът за фототоксичност при хора се счита за малко вероятен.

Марибавир е открит в ниски нива в хороидния плексус на плъхове и в мозъка и ГМТ на маймуни (вж. точка 4.4 и 5.2).

Канцерогенеза

Не е идентифициран канцерогенен потенциал при плъхове до 100 mg/kg/дневно, при което експозицията при мъжките и женските индивиди е била съответно 0,2 и 0,36 пъти експозицията при хора при RHD. При мъжки мишки нееднозначното повишаване на честотата на хемангиом, хемангиосарком и комбиниран хемангиом/хемангиосарком в множество тъкани при 150 mg/kg/дневно е с неустановено значение по отношение на наличието на риска при хора предвид липсата на ефект при женски мишки или при плъхове след приложение в продължение на 104 седмици, липса на неопластични пролиферативни ефекти при мъжки и женски мишки след приложение в продължение на 13 седмици, отрицателната генотоксичност и разликата в приложението при хора. Няма канцерогенни находки при следващата по-ниска доза 75 mg/kg/дневно, която при мъже и жени е съответно приблизително 0,35 и 0,25 пъти експозицията при хора при RHD.

Мутагенеза

Марибавир не е мутагенен в тест за бактериални мутации, както и не е кластогенен в микронуклеарен тест върху костен мозък. В тест в миши лимфом марибавир демонстрира мутагенен потенциал при липсата на метаболитна активация и резултатите са нееднозначни при наличието на метаболитна активация. Като цяло тежестта на доказателствата показва, че марибавир не проявява генотоксичен потенциал.

Репродуктивност

Фертилитет

В комбинираното проучване на фертилитета и ембриофеталното развитие при плъхове не се наблюдават ефекти на марибавир върху фертилитета. При мъжки плъхове се наблюдава понижаване на скоростта на спермата при дози ≥ 100 mg/kg/дневно (което е по-малко от експозицията при хора при RHD), но без това да има ефект върху фертилитета при мъжките индивиди.

Пренатално и постнатално развитие

В комбинираното проучване на фертилитета и ембриофеталното развитие при плъхове марибавир не показал тератогенност и няма ефект върху ембриофеталния растеж или развитие при дози до 400 mg/kg/дневно. Понижаване на броя на жизнеспособните фетуси вследствие на повишаването на ранните резорбции и постимплантационни загуби се наблюдава при женски индивиди при всички тествани дози марибавир, които също са токсични за организма на майката. Най-ниската доза съответства приблизително на половината от експозицията при хора при RHD. В проучването на пре- и постнаталната токсичност, провеждано при плъхове, при дози марибавир ≥ 150 mg/kg/дневно се наблюдава понижено оцеляване при малките вследствие на недостатъчни грижи от страна на майката и понижено наддаване на телесно тегло, свързано със забавяне в показателите на развитието (отлепване на ушната мида, отваряне на очите и отделянето на препуциума). Постнаталното развитие не е повлияно при 50 mg/kg/дневно. Фертилитетът и способността за чифтосване на поколението F₁ и неговата способност за запазване на бременността и раждане на живо потомство не са повлияни до 400 mg/kg/дневно.

При зайци марибавир не е тератогенен при дози до 100 mg/kg/дневно (приблизително 0,45 пъти експозицията при хора при RHD).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460(i))

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)

Макрогол (полиетиленгликол) (E1521)

Титанов диоксид (E171)

Талк (E553b)

Брилянтно синьо FCF алуминиев лак (EU) (E133)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитени от деца капачки.

Опаковки от 28, 56 или 112 (2 бутилки по 56) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ирландия
Имейл: medinfoEMA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 ноември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIVTENCITY 200 mg филмирани таблетки
марибавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg марибавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки (2 бутилки по 56)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1672/001 28 филмирани таблетки
EU/1/22/1672/002 56 филмирани таблетки
EU/1/22/1672/003 112 филмирани таблетки (2 бутилки по 56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

LIVTENCITY 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIVTENCITY 200 mg филмирани таблетки
марибавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg марибавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1672/001 28 филмирани таблетки
EU/1/22/1672/002 56 филмирани таблетки
EU/1/22/1672/003 112 филмирани таблетки (2 бутилки по 56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

LIVTENCITY 200 mg филмирани таблетки марибавир (maribavir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява LIVTENCITY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете LIVTENCITY
3. Как да приемате LIVTENCITY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LIVTENCITY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява LIVTENCITY и за какво се използва

LIVTENCITY е противовирусно лекарство, което съдържа активното вещество марибавир.

Това е лекарство, използвано за лечение на възрастни, преминали трансплантация на орган или костен мозък и развили CMV (цитомегаловирус) инфекция, която не е отшумяла или се е появила отново след прием на друго противовирусно лекарство.

CMV е вирус, срещан при много хора без симптоми и обикновено остава в организма без да причинява увреждания. Ако Вашата имунна система е отслабена след като сте преминали трансплантация на орган или костен мозък, може да бъдете изложени на повишен риск от разболяване от CMV.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете LIVTENCITY

Не приемайте LIVTENCITY

- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате някое от следните лекарства:
 - ганцикловир (използвано за контролиране на CMV инфекция)
 - валганцикловир (използвано за контролиране на CMV инфекция)

Не трябва да приемате LIVTENCITY, ако някое от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете LIVTENCITY.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете LIVTENCITY, ако вече приемате циклоспорин, такролимус, сиролимус или еверолимус (лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на транспланта). Може да са необходими допълнителни кръвни изследвания за проверка на кръвните нива на тези лекарства. Високите нива на тези лекарства могат да причинят сериозни странични ефекти.

Деца и юноши

LIVTENCITY не е предназначено за употреба от деца и юноши на възраст под 18 години. Това е защото LIVTENCITY не е изследвано в тази възрастова група.

Други лекарства и LIVTENCITY

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е защото LIVTENCITY може да повлияе на начина, по който действат други лекарства, а други лекарства може да повлияят на начина, по който действа LIVTENCITY. Вашият лекар или фармацевт ще Ви кажат, ако е безопасно да приемате LIVTENCITY с други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които не трябва да приемате с LIVTENCITY. Вижте списъка под „Не приемайте LIVTENCITY“.

Трябва също да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства. Това е така, защото може да се наложи Вашият лекар да промени Вашите лекарства или да промени дозата на Вашите лекарства:

- рифабутин, рифампицин – за туберкулоза (ТВ) или свързани инфекции
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство за депресия и проблеми със съня
- статини като аторвастатин, флувастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, питавастатин – при висок холестерол
- карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин – обикновено за пристъпи или припадъци (епилепсия)
- ефавиренц, етравирин, невирапин – използвани за лечение на ХИВ инфекция
- антиацид (алуминиев и магнезиев хидроксид перорална суспензия) – при киселини или нарушено храносмилане поради повишена секреция на стомашна киселина
- фамотидин – за киселини или лошо храносмилане поради излишък на стомашна киселина
- дигоксин – лекарство за сърце
- кларитромицин – антибиотик
- кетоконазол и вориконазол – за гъбични инфекции
- дилтиазем – лекарство за сърце
- декстрометорфан – лекарство за кашлица
- варфарин – антикоагулант
- перорални хормонални контрацептиви – за предпазване от забременяване
- мидазолам – използвано като седатив

Можете да попитате Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за списък на лекарства, които може да си взаимодействат с LIVTENCITY.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. LIVTENCITY не се препоръчва при бременност. Това е така, защото не е проучвано по време на бременност и не е известно дали LIVTENCITY ще причини увреждане на Вашето бебе докато сте бременна.

Кърмене

Ако кърмите или планирате да кърмите, съобщете на Вашия лекар преди да приемете това лекарство. Кърменето не се препоръчва по време на прием на LIVTENCITY. Това е така, защото не е известно дали LIVTENCITY може да премине в кърмата и дали това ще се отрази на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

LIVTENCITY не повлиява Вашата способност за шофиране или работа с машини.

LIVTENCITY съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате LIVTENCITY

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Препоръчителната доза е 400 mg два пъти дневно. Това означава, че приемате две таблетки LIVTENCITY 200 mg сутринта и още две таблетки 200 mg вечерта. Можете да приемате това лекарство със или без храна, като цяла таблетка или натрошена таблетка.

Ако сте приели повече от необходимата доза LIVTENCITY

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте приели прекалено висока доза LIVTENCITY.

Ако сте пропуснали да приемете LIVTENCITY

Ако пропуснете доза, и остават по-малко от 3 часа до приемането на следващата обичайна доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към обичайния график.

Ако сте спрели приема на LIVTENCITY

Дори ако се чувствате по-добре, не спирайте приема на LIVTENCITY без да поговорите с Вашия лекар. Приемането на LIVTENCITY съгласно указанията би трябвало да Ви осигури най-добрата възможност за изчистване на CMV инфекцията и/или заболяването.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- промени във вкуса
- повдигане (гадене)
- диария
- повръщане
- умора (отпадналост)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишени кръвни нива на лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на транспланти
- болка в корема
- загуба на апетит
- главоболие
- загуба на тегло

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LIVTENCITY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LIVTENCITY

- Активно вещество: марибавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg марибавир
- Други съставки (помощни вещества):
 - Ядро на таблетката:
 - Микрокристална целулоза (E460(i)), гликолат на натриево нишесте (вижте точка 2), магнезиев стеарат (E470b),
 - Филмово покритие:
 - Поливинилов алкохол (E1203), макрогол (т.е., полиетиленгликол) (E1521), титаниев диоксид (E171), талк (E553b), брилянтно синьо FCF алуминиев лак (EU) (E133)

Как изглежда LIVTENCITY и какво съдържа опаковката

LIVTENCITY 200 mg филмирани таблетки са сини, с овална изпъкнала форма, с вдлъбнато релефно означение „SHR“ от едната страна и „620“ от другата.

Таблетките са опаковани в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачка със защита срещу деца, съдържащи 28, 56 или 112 (2 бутилки по 56) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 Ελλάς 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
medinfoEMA@takeda.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.