**BILAG I**

**PRODUKTRESUMÉ**

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

LIVTENCITY 200 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg maribavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Blå, ovalformet og konveks 15,5 mm tablet præget med ”SHP” på den ene side og ”620” på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

LIVTENCITY er indiceret til behandling af infektion og/eller sygdom med cytomegalovirus (CMV), der er refraktær (med eller uden resistens) mod en eller flere tidligere behandlinger, herunder ganciclovir, valganciclovir, cidofovir eller foscarnet hos voksne patienter, som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller organtransplantation (SOT)**.**

Officiel vejledning skal tages i betragtning angående relevant brug af antivirale lægemidler.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med LIVTENCITY skal påbegyndes af en læge med erfaring i at behandle patienter, som har gennemgået en organtransplantation eller hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

<u>Dosering</u>

Den anbefalede dosis LIVTENCITY er 400 mg (to 200 mg tabletter) to gange daglig, hvilket resulterer i en daglig dosis på 800 mg for 8 uger. Behandlingsvarigheden kan individualiseres baseret på den enkelte patients kliniske karakteristika.

<u>Samtidig administration med CYP3A-inducere</u>

Samtidig administration af LIVTENCITY med de potente cytochrom P450 3A (CYP3A)-inducere rifampicin, rifabutin eller perikon frarådes på grund af mulighed for nedsat virkning af maribavir.

Hvis samtidig administration af LIVTENCITY og andre potente eller moderate CYP3A-inducere (f.eks. carbamazepin, efavirenz, phenobarbital og phenytoin) ikke kan undgås, skal LIVTENCITY-dosen øges til 1 200 mg to gange daglig (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Glemt dosis

Patienter skal instrueres i, at hvis de glemmer en dosis LIVTENCITY, og den næste dosis skal tages inden for de næste 3 timer, skal de springe den glemte dosis over og fortsætte med den sædvanlige dosering. Patienter må ikke fordoble den næste dosis eller tage mere end den ordinerede dosis.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter over 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering af LIVTENCITY er nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Administration af LIVTENCITY hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD), herunder patienter i dialyse, er ikke undersøgt. Dosisjusteringer er ikke nødvendige for patienter i dialyse grundet maribavirs høje plasmaproteinbinding (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Ingen dosisjustering af LIVTENCITY er nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B). Administration af LIVTENCITY hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) er ikke undersøgt. Det vides ikke, om eksponeringen for maribavir øges væsentligt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor tilrådes forsigtighed, når LIVTENCITY administreres til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

LIVTENCITYs sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

LIVTENCITY er udelukkende til oral anvendelse og kan tages med eller uden mad. Den filmovertrukne tablet kan indtages som en hel tablet, som en knust tablet eller som en knust tablet via en nasogastrisk eller orogastrisk sonde.

## 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af LIVTENCITY med ganciclovir eller valganciclovir (se pkt. 4.5)

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virologisk svigt under behandlingen og tilbagefald efter behandling

Virologisk svigt kan forekomme under og efter behandling med LIVTENCITY. Virologisk tilbagefald under perioden efter behandling forekom sædvanligvis inden for 4-8 uger efter seponering af behandlingen. Nogle maribavir pUL97 resistensassocierede substitutioner giver krydsresistens over for ganciclovir og valganciclovir. CMV DNA-niveauer bør monitoreres og resistensmutationer bør undersøges hos patienter, som ikke responderer på behandling. Behandling bør seponeres, hvis der påvises maribavirrelaterede resistensmutationer.

CMV-sygdom med CNS-involvering

LIVTENCITY er ikke undersøgt hos patienter med en CMV CNS-infektion. Baseret på non-kliniske data forventes CNS-penetration for maribavir at være lav sammenlignet med plasmaniveauer (pkt. 5.2 og 5.3). Derfor forventes LIVTENCITY ikke at være effektivt til at behandle CMV CNS-infektion (f.eks. meningoencephalitis).

Anvendelse med immunsuppressiva

LIVTENCITY har potentiale til at øge koncentrationerne af immunsuppressiva, der er cytochrom P450 (CYP)3A/P-gp-substrater med smalle terapeutiske margener (herunder tacrolimus, ciclosporin, sirolimus og everolimus). Plasmaniveauerne af disse immunsuppresiva skal overvåges hyppigt gennem behandlingen med LIVTENCITY, især efter opstart og efter seponering af LIVTENCITY og dosis skal justeres efter behov (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.2).

Risiko for bivirkninger eller nedsat terapeutisk virkning på grund af lægemiddelinteraktioner

Samtidig anvendelse af LIVTENCITY og visse lægemidler kan medføre kendte eller potentielt væsentlige lægemiddelinteraktioner, hvoraf nogle kan føre til:

- mulige væsentlige kliniske bivirkninger fra større eksponering for samtidigt anvendte lægemidler.
- nedsat terapeutisk virkning af LIVTENCITY.

Se tabel 1 for trin til at forebygge eller håndtere disse kendte eller potentielt væsentlige lægemiddelinteraktioner, herunder doseringsanbefalinger (se pkt. 4.3 og 4.5).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på maribavir

Maribavir metaboliseres primært af CYP3A, og lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A, forventes at påvirke maribavirs clearance (se pkt. 5.2).

Samtidig administration af maribavir og lægemidler, der er hæmmere af CYP3A, kan medføre øgede plasmakoncentrationer af maribavir (se pkt. 5.2). Dosisjustering er dog ikke nødvendig, når maribavir administreres samtidig med CYP3A-hæmmere.

Samtidig administration af potente eller moderate CYP3A-inducere (såsom rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz og perikon) forventes at reducere maribavirs plasmakoncentrationer væsentligt, hvilket kan medføre mindsket virkning. Derfor bør andre lægemidler uden CYP3A-induktionspotentiale overvejes. Samtidig administration af maribavir med potente cytochrom P450 3A (CYP3A)-inducere rifampicin, rifabutin eller perikon frarådes.

Hvis samtidig administration af maribavir med andre potente eller moderate CYP3A-inducere (f.eks. carbamazepin, efavirenz, phenobarbital og phenytoin) ikke kan undgås, skal dosis med maribavir øges til 1 200 mg to gange daglig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Maribavirs virkning på andre lægemidler

Maribavir er kontraindiceret med valganciclovirog ganciclovir. (Se punkt 4.3) Maribavir kan modvirke ganciclovir og valganciclovirs antivirale virkning ved at hæmme human CMV UL97 serin-

/threoninkinase, som er nødvendig for aktivering/fosforylering af ganciclovir og valganciclovir (se pkt. 4.3 og 5.1).

Ved terapeutiske koncentrationer forventes ingen klinisk relevante interaktioner, når maribavir administreres samtidig med substrater af CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 og 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; galdesalteksportpumpe (BSEP); multilægemiddel- og toksinekstruderingsprotein (MATE)/2K; organisk aniontransportør (OAT)1; organisk kationtransportør (OCT)1 og OCT2; organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3 baseret på *in vitro*-resultater og kliniske resultater af interaktionsstudier (tabel 1 og pkt. 5.2).

Maribavir virkede som inducer af CYP1A2-enzym *in vitro*. Der foreligger ingen kliniske data, som udelukker en interaktionsrisiko via CYP1A2-induktion *in vivo*. Derfor bør samtidig administration af maribavir og lægemidler, som er følsomme substrater af CYP1A2 med et smalt terapeutisk vindue (f.eks. tizanidin og theophyllin), undgås på grund af risiko for manglende effekt af CYP1A2-substrater.

Samtidig administration af maribavir øgede plasmakoncentrationer for tacrolimus (se tabel 1). Når immunsuppressiva som tacrolimus, ciclosporin, everolimus eller sirolimus administreres samtidigt med maribavir, skal niveauer af immunsuppressiva overvåges hyppigt gennem hele behandlingen med maribavir, især efter opstart og efter seponering af maribavir, og dosis skal justeres efter behov (se pkt. 4.4. og tabel 1).

Maribavir hæmmede P-gp-transportør *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. I et klinisk forsøg øgedes plasmakoncentrationen af digoxin ved samtidig administration af maribavir (se tabel 1). Der skal derfor udvises forsigtighed, når LIVTENCITY og følsomme P-gp-substrater (f.eks. digoxin, dabigatran) administreres samtidigt. Serum-digoxinkoncentrationer skal overvåges, og det kan være nødvendigt at reducere digoxindosis efter behov (se tabel 1).

Maribavir hæmmede BCRP-transportør *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Derfor forventes samtidig administration af maribavir med følsomme BCRP-substrater, såsom rosuvastatin, at øge eksponeringen for disse og føre til uønskede effekter.

Maribavir hæmmer OAT3 *in vitro*, derfor kan plasmakoncentrationer af lægemidler, der transporteres af OAT3, være forøget (f.eks. ciprofloxacin, imipenem og cilastatin).

Maribavir hæmmer MATE1 *in vitro*. Der foreligger ingen kliniske data, der viser, om samtidig administration af maribavir med følsomme MATE1-substrater (f.eks. metformin) potentielt kunne føre til klinisk relevante interaktioner.

<u>Generelle oplysninger</u>

Hvis der foretages dosisjustering af samtidigt adminstrerede lægemidler på grund af behandling med maribavir, skal dosis genjusteres, efter afsluttet behandling med maribavir. Tabel 1 angiver en liste over påviste eller potentielt væsentlige kliniske lægemiddelinteraktioner. De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier udført med maribavir eller er forventede lægemiddelinteraktioner, der kan forekomme med maribavir (se pkt. 4.4 og 5.2).

**Tabel 1: Interaktioner og dosisanbefalinger med andre lægemidler**

| Lægemiddel inddelt efter terapeutisk område | Virkning på det geometriske gennemsnitlige forhold (90% CI) (sandsynlig virkningsmekanisme) | Anbefaling ved samtidig administration med maribavir |
|---|---|---|
| **Syrehæmmende midler** | | |
| antacidum (aluminium- og magnesiumhydroxid, oral suspension)<br>(20 ml enkeltdosis, maribavir 100 mg enkeltdosis) | ↔ maribavir<br>AUC 0,89 (0,83; 0,96)<br>$C_{max}$ 0,84 (0,75; 0,94) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| famotidin | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↔ maribavir | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| pantoprazol | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↔ maribavir | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| omeprazol | ↔ maribavir<br>↑ plasma omeprazol/5-hydroxyomeprazol koncentrationsforhold<br>1,71 (1,51, 1,92) 2 timer efter dosis<br>(CYP2C19-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| **Antiarytmika** | | |
| digoxin<br>(0,5 mg enkeltdosis, 400 mg maribavir to gange daglig) | ↔ digoxin<br>AUC 1,21 (1,10; 1,32)<br>$C_{max}$ 1,25 (1,13; 1,38)<br>(P-gp-hæmning) | Udvis forsigtighed, når maribavir og digoxin administreres samtidig. Overvåg serum-digoxinkoncentrationer. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af følsomme P-gp-substrater som digoxin ved samtidig administration af maribavir. |
| **Antibiotika** | | |
| clarithromycin | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↑ maribavir<br>(CYP3A-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| **Antikonvulsiva** | | |
| carbamazepin<br>phenobarbital<br>phenytoin | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↓ maribavir<br>(CYP3A-induktion) | En dosisjustering af maribavir til 1 200 mg to gange daglig anbefales ved samtidig administration af disse antikonvulsiva. |
| **Antimykotika** | | |
| ketoconazol<br>(400 mg enkeltdosis, maribavir 400 mg enkeltdosis) | ↑ maribavir<br>AUC 1,53 (1,44; 1,63)<br>$C_{max}$ 1,10 (1,01; 1,19)<br>(CYP3A-og P-gp-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| voriconazol<br>(200 mg to gange daglig, maribavir 400 mg to gange daglig) | Forventet:<br>↑ maribavir<br>(CYP3A-hæmning)<br>↔ voriconazol<br>AUC 0,93 (0,83; 1,05)<br>$C_{max}$ 1,00 (0,87; 1,15)<br>(CYP2C19-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |

| Lægemiddel inddelt efter terapeutisk område | Virkning på det geometriske gennemsnitlige forhold (90% CI) (sandsynlig virkningsmekanisme) | Anbefaling ved samtidig administration med maribavir |
|---|---|---|
| **Antihypertensiva** | | |
| diltiazem | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↑ maribavir<br>(CYP3A-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig |
| **Antimykobakterielle midler** | | |
| rifabutin | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↓ maribavir<br>(CYP3A-induktion) | Samtidig administration af maribavir og rifabutin frarådes grundet potentialet for nedsat virkning af maribavir. |
| rifampicin<br>(600 mg én gang daglig, maribavir 400 mg to gange daglig) | ↓ maribavir<br>AUC 0,40 (0,36; 0,44)<br>$C_{max}$ 0,61 (0,52; 0,72)<br>$C_{trough}$ 0,18 (0,14; 0,25)<br>(CYP3A- og CYP1A2-induktion) | Samtidig administration af maribavir og rifampicin frarådes grundet potentialet for nedsat virkning af maribavir. |
| **Hostestillende midler** | | |
| dextromethorphan<br>(30 mg enkeltdosis, maribavir 400 mg to gange daglig) | ↔ dextrorphan<br>AUC 0,97 (0,94; 1,00)<br>$C_{max}$ 0,94 (0,88; 1,01)<br>(CYP2D6-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| **CNS-stimulanser** | | |
| **Naturlægemidler** | | |
| Perikon (*Hypericum perforatum*) | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↓ maribavir<br>(CYP3A-induktion) | Samtidig administration af maribavir og perikon frarådes grundet potentialet for nedsat virkning af maribavir. |
| **Antivirale midler mod hiv** | | |
| **Non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere** | | |
| Efavirenz<br>Etravirin<br>Nevirapin | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↓ maribavir<br>(CYP3A-induktion) | En dosisjustering af maribavir til 1 200 mg to gange daglig anbefales ved samtidig administration af disse non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere. |
| **Nukleosidreverse transkriptase-hæmmere** | | |
| Tenofovirdisoproxil<br>Tenofoviralafenamid<br>Abacavir<br>Lamivudin<br>Emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↔ maribavir<br>↔ nukleosid revers transkriptase-hæmmere | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| **Proteasehæmmere** | | |
| ritonavir-boostede proteasehæmmere<br>(atazanavir, darunavir, lopinavir) | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↑ maribavir<br>(CYP3A-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| **Integrasehæmmere** | | |
| dolutegravir | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↔ maribavir<br>↔ dolutegravir | Dosisjustering er ikke nødvendig. |

| Lægemiddel inddelt efter terapeutisk område | Virkning på det geometriske gennemsnitlige forhold (90% CI) (sandsynlig virkningsmekanisme) | Anbefaling ved samtidig administration med maribavir |
|---|---|---|
| **HMG-CoA-reduktase-hæmmere** | | |
| atorvastatin<br>fluvastatin<br>simvastatin | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↑ HMG-CoA-reduktase-hæmmere<br>(BCRP-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| rosuvastatin[a] | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↑ rosuvastatin<br>(BCRP-hæmning) | Patienter skal overvåges tæt for rosuvastatin-relaterede hændelser, især forekomsten af myopati og rhabdomyolyse. |
| **Immunsuppressiva** | | |
| ciclosporin[a]<br>everolimus[a]<br>sirolimus[a] | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↑ ciclosporin, everolimus, sirolimus<br>(CYP3A-/P-gp-hæmning) | Overvåg ciclosporin-, everolimus- og sirolimus-niveauerne hyppigt, især efter opstart og seponering af maribavir, og juster dosis efter behov. |
| tacrolimus[a] | ↑ tacrolimus<br>AUC 1,51 (1,39; 1,65)<br>$C_{max}$ 1,38 (1,20; 1,57)<br>$C_{trough}$ 1,57 (1,41; 1,74)<br>(CYP3A-/P-gp-hæmning) | Overvåg tacrolimus-niveauerne hyppigt, især efter opstart og seponering af maribavir, og juster dosis efter behov. |
| **Orale antikoagulantia** | | |
| warfarin<br>(10 mg enkeltdosis, maribavir 400 mg to gange daglig) | ↔ S-warfarin<br>AUC 1,01 (0,95; 1,07)<br>(CYP2C9-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| **Orale kontraceptiva** | | |
| systemisk virkende orale kontraceptive steroider | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Forventet:<br>↔ orale kontraceptive steroider<br>(CYP3A-hæmning) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| **Sedativa** | | |
| midazolam<br>(0,075 mg/kg enkeltdosis, maribavir 400 mg to gange daglig i 7 dage) | ↔ midazolam<br><br>AUC 0,89 (0,79; 1,00)<br>$C_{max}$ 0,82 (0,70; 0,96) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |

↑ = stigning, ↓ = fald, ↔ = ingen ændring
CI = Konfidensinterval
*$AUC_{0-\infty}$ for enkeltdosis, $AUC_{0-12}$ for to gange daglig.
Bemærk: tabellen er ikke udtømmende, men giver eksempler på klinisk relevante interaktioner.
[a] Se de respektive ordineringsoplysninger.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af maribavir til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). LIVTENCITY er ikke anbefalet til brug under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Maribavir forventes ikke at påvirke plasmakoncentrationen af systemisk virkende orale kontraceptive steroider (se pkt. 4.5).

Amning

Det er ukendt, om maribavir eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal afbrydes under behandling med LIVTENCITY.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med LIVTENCITY hos mennesker. Der blev ikke bemærket nogen virkning på fertilitet eller reproduktionsevne i et kombineret studie af fertilitet og embryo-føtal udvikling, men et fald i sædcellernes bevægelseshastighed (*Straight Line Velocity*) blev observeret ved doser ≥ 100 mg/kg/dag (hvilket estimeres at være < 1 gang den humane eksponering ved den anbefalede humane dosis [recommended human dose, RHD]). Der var ingen virkning på forplantningsorganer hos hverken hanner eller hunner i non-kliniske studier af rotter og aber (se pkt. 5.3).

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

LIVTENCITY påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger blev indsamlet under behandlings- og opfølgningsfasen til og med studieuge 20 i fase 3-studiet (se pkt. 5.1). De gennemsnitlige eksponeringer (SD) for LIVTENCITY var 48,6 (13,82) dage og maksimalt 60 dage. De mest almindelige indberettede bivirkninger, der forekom hos mindst 10 % af forsøgspersonerne i LIVTENCITY-gruppen, var: smagsforstyrrelser (46 %), kvalme (21 %), diarré (19 %), opkastning (14 %) og træthed (12 %). De mest almindelige indberettede alvorlige bivirkninger var diarré (2 %) og kvalme, vægttab, træthed, øget niveau af immunsuppressivt stof og opkastning (som alle forekom hos < 1 %).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret, som følger: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000) og meget sjælden (<1/10 000).

**Tabel 2: Bivirkninger identificeret ved behandling med LIVTENCITY**

| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkninger |
|---|---|---|
| **Nervesystemet** | Meget almindelig | Smagsforstyrrelser* |
| | Almindelig | Hovedpine |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindelig | Diarré, kvalme, opkastning |
| | Almindelig | Abdominalsmerter, øvre del |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindelig | Træthed |
| | Almindelig | Nedsat appetit |
| **Undersøgelser** | Almindelig | Øget niveau af immunsuppressivt stof*, vægttab |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

*Smagsforstyrrelser*

Smagsforstyrrelser (bestående af de indberettede foretrukne termer ageusi, dysgeusi, hypogeusi og smagsforstyrrelse) forekom hos 46 % af patienterne behandlet med LIVTENCITY. Disse hændelser førte sjældent til seponering af LIVTENCITY (0,9 %) og forsvandt hos de fleste patienter ved fortsat

behandling (37 %) eller inden for en median på 7 dage (Kaplan-Meier-estimat, 95 % CI: 4-8 dage) efter behandlingsseponering.

*Øgning af plasma niveau af immunsuppressiva*

Øget niveau af immunsuppressivt stof (bestående af de foretrukne termer øget niveau af immunsuppressivt lægemiddel og øget lægemiddelniveau) forekom hos 9 % af patienterne behandlet med LIVTENCITY. LIVTENCITY har potentiale til at øge lægemiddelkoncentrationen af immunsuppressiva, der er CYP3A- og/eller P-gp-substrater med smalt terapeutisk vindue (herunder tacrolimus, ciclosporin, sirolimus og everolimus). (Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner bedes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### 4.9 Overdosering

I studie 303 forekom en utilsigtet overdosering af en enkelt ekstra dosis hos 1 forsøgsperson behandlet med LIVTENCITY på dag 13 (1 200 mg samlet daglig dosis). Der blev ikke indberettet nogen bivirkninger.

I studie 202 blev 40 forsøgspersoner eksponeret for doser på 800 mg to gange daglig, og 40 forsøgspersoner blev eksponeret for 1 200 mg to gange daglig i et gennemsnit på ca. 90 dage. I studie 203 blev 40 forsøgspersoner eksponeret for doser på 800 mg to gange daglig, og 39 forsøgspersoner blev eksponeret for 1 200 mg to gange daglig i højst 177 dage. Der var ingen væsentlige forskelle i sikkerhedsprofilen i nogen af studierne sammenlignet med gruppen, der fik 400 mg to gange daglig i studie 303, hvor forsøgspersonerne fik maribavir i højst 60 dage.

Der er ingen kendt specifik antidot mod maribavir. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges for bivirkninger, og relevant symptomatisk behandling påbegyndes. På grund af maribavirs høje plasmaproteinbinding, er det usandsynligt at dialyse reducerer maribavirs plasmakoncentrationer væsentligt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; direkte virkende antivirale midler. ATC-kode: J05AX10.

Virkningsmekanisme

Maribavir er en kompetitiv hæmmer af UL97-proteinkinase. UL97-hæmning forekommer i den virale DNA-replikationsfase, hvilket hæmmer UL97-serin-/threoninkinase ved kompetitivt at hæmme bindingen af ATP til kinase-ATP-bindingsstedet uden at påvirke concatemermodningsprocessen, ophæve fosfotransferasehæmmende CMV DNA-replikation og -modning, CMV DNA-indkapsling og CMV DNA-kerneudgang.

Antiviral aktivitet

Maribavir hæmmede human CMV-replikation i virusreduktions-, DNA-hybridiserings- og plaquereduktionsanalyser i human lungefibroblastcellelinje (MRC-5), human embryonal nyre (HEK)- og human forhudsfibroblast (MRHF)-celler. $EC_{50}$-værdierne lå i intervallet fra 0,03 til 2,2 µM afhængig af cellelinjen og analyseendepunktet. Maribavirs antivirale aktivitet i cellekultur er også

blevet evalueret mod kliniske CMV-isolater. De gennemsnitlige $EC_{50}$-værdier var 0,1 µM (n=10, interval 0,03-0,13 µM) og 0,28 µM (n=10, interval 0,12-0,56 µM) med henholdsvis DNA-hybridiserings- og plaquereduktionsanalyser. Der blev ikke set nogen væsentlig forskel i $EC_{50}$-værdier på tværs af de fire humane CMV glykoprotein B-genotyper (N = 2, 1, 4 og 1 for henholdsvis gB1, gB2, gB3 og gB4).

Antiviral aktivitet i kombination

Da maribavir blev testet *in vitro* i kombination med andre antivirale stoffer, blev der set potent antagonisme med ganciclovir.

Der blev ikke set antagonisme i kombination med cidofovir, foscarnet og letermovir.

Viral resistens

*I cellekultur*

Maribavir påvirker ikke den UL54-kodede DNA-polymerase, som, når der er visse mutationer, giver resistens over for ganciclovir/valganciclovir, foscarnet og/eller cidofovir. Mutationer, der giver resistens over for maribavir, er fundet på gen UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L og Y617del. Disse mutationer giver resistens, der er i intervallet fra 3,5 gange til > 200 gange stigning i $EC_{50}$-værdier. UL27-genvarianter (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC og 301311del) gav kun let maribavir-resistens (< 5 gange stigning i $EC_{50}$), mens L335P gav høj maribavir-resistens.

*I kliniske studier*

I fase 2-studie 202 og studie 203, hvor maribavir blev evalueret hos 279 HSCT- eller SOT-modtagere, viste pUL97-genotypebestemmelsedata efter behandling fra 23 ud af 29 patienter, som først opnåede viræmi-clearance og senere havde recidiverende CMV-infektion, mens de fik maribavir, at 17 patienter havde mutationerne T409M eller H411Y, og at 6 patienter havde mutationen C480F. Blandt 25 patienter, som ikke havde respons efter > 14 dages behandling med maribavir, havde 9 mutationerne T409M eller H411Y, og 5 patienter havde mutationen C480F. Yderligere pUL27-genotypebestemmelse blev udført hos 39 patienter i studie 202 og 43 patienter i studie 203. Den eneste resistens-associerede aminosyresubstitution i pUL27, der ikke blev påvist ved baseline, var G344D. Fænotypeanalyse af pUL27- og pUL97-rekombinationer viste, at pUL97-mutationerne T409M, H411Y og C480F gav hhv. 78 gange, 15 gange og 224 gange stigninger i maribavir-$EC_{50}$ sammenlignet med vildtypestammen, hvorimod pUL27-mutationen G344D ikke viste nogen forskel i maribavir-$EC_{50}$ sammenlignet med vildtypestammen.

I fase 3-studie 303 blev maribavir evalueret hos patienter med fænotypisk resistens over for valganciclovir/ganciclovir, og der blev udført DNA-sekvensanalyse af hele den kodende sekvens af pUL97 og pUL27 hos 134 parrede sekvenser fra maribavir-behandlede patienter. De under behandlingen fremkomne pUL97-substitutioner F342Y (4,5 gange), T409M (78 gange), H411L/N/Y (hhv. 69, 9 og 12 gange) og/eller C480F (224 gange) blev påvist hos 60 forsøgspersoner og var forbundet med manglende respons (47 forsøgspersoner havde manglende terapeutisk effekt, og 13 forsøgspersoner havde tilbagefald). En forsøgsperson med pUL27 L193F-substitutionen (2,6 gange reduceret følsomhed over for maribavir) ved baseline opfyldte ikke det primære endepunkt. Desuden blev følgende flere mutationer forbundet med manglende respons: F342Y+T409M+H411N (78 gange), C480F+H411L+H411Y (224 gange), F342Y+H411Y (56 gange), T409M+C480F (224 gange) og H411Y+C480F (224 gange).

Krydsresistens

Krydsresistens er blevet observeret mellem maribavir og ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV) i cellekultur og i kliniske studier. I fase 3-studie 303 havde i alt 44 i maribavir-gruppen under behandlingen resistensassocieret substitution (RAS) til investigatortildelt behandling (IAT). Af disse

havde 24 under behandlingen C480F- eller F342Y-RAS, som begge er krydsresistente over for både ganciclovir/valganciclovir og maribavir. Af disse 24 patienter opnåede 1 (4 %) det primære endepunkt. I alt opnåede kun otte af disse 44 patienter det primære endepunkt.

De pUL97 vGCV/GCV-resistensassocierede substitutioner F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L og Y617del reducerer følsomheden over for maribavir > 4,5 gange. Andre vGCV/GCV-resistensbaner er ikke evalueret for krydsresistens mod maribavir. pUL54 DNA-polymerasesubstitutioner, der giver resistens mod vGCV/GCV, cidofovir eller foscarnet, forblev følsomme over for maribavir.

Substitution pUL97 F342Y og C480F er resistensassocierede substitutioner, der fremkommer under maribavirbehandling, og som giver > 1,5 gange reduceret følsomhed over for vGCV/GCV, en fold-reduktion, der er associeret med fænotypisk resistens mod vGCV/GCV. Den kliniske betydning af denne krydsresistens mod vGCV/GCV for disse substitutioner er ikke blevet klarlagt. Virus, der er resistent mod maribavir, forbliver følsom over for cidofovir og foscarnet. Der er desuden ingen rapporter om, at nogen pUL27-substitutioner, der er associeret med maribavir-resistens, bliver evalueret for krydsresistens over for vGCV/GCV, cidofovir eller foscarnet. I lyset af manglen på resistensassocierede substitutioner for disse lægemidlers kortlægning til pUL27, forventes krydsresistens ikke for pUL27-maribavirsubstitutioner.

Klinisk virkning

Et randomiseret, ikke-blindet, aktivt kontrolleret fase 3-multicenterstudie af superioritet (studie SHP620-303) vurderede virkningen og sikkerheden af LIVTENCITY-behandling sammenlignet med investigatortildelt behandling (IAT) hos 352 HSCT- og SOT-modtagere med CMV-infektion, der var behandlingsrefraktære over for ganciclovir, valganciclovir, foscarnet eller cidofovir, herunder CMV-infektion med eller uden bekræftet resistens mod 1 eller flere anti-CMV-stoffer. Refraktær CMV-infektion var defineret som dokumenteret mangel på at opnå fald > 1 log10 i CMV DNA-niveau i helblod eller plasma efter en 14-dages eller længere behandlingsperiode med intravenøs ganciclovir/oral valganciclovir, intravenøs foscarnet eller intravenøs cidofovir. Denne definition gjaldt for den aktuelle CMV-infektion og det senest administrerede anti-CMV-stof.

Patienter blev stratificeret efter transplantationstype (HSCT eller SOT) og CMV DNA-niveauer ved screening og derefter randomiseret i et forhold på 2:1 til at få LIVTENCITY 400 mg to gange daglig eller IAT (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet eller cidofovir) i en 8-ugers behandlingsperiode og en 12 ugers opfølgningsfase.

Forsøgspersonernes gennemsnitsalder var 53 år, og de fleste forsøgspersoner var mænd (61 %), hvide (76 %) og ikke latinamerikanere (83 %) med tilsvarende distributioner på tværs af de to behandlingsarme. Sygdomskarakteristika ved baseline er opsummeret i tabel 3 nedenfor.

**Tabel 3: Opsummering af studiepopulationens sygdomskarakteristika ved baseline i studie 303**

| **Karakteristikum**[a] | **IAT**<br><br>**(N=117)** | **LIVTENCITY 400 mg to gange daglig**<br><br>**(N=235)** |
|---|---|---|
| **IAT-behandling inden randomisering, n (%)**[b] | | |
| Ganciclovir/valganciclovir | 98 (84) | 204 (87) |
| Foscarnet | 18 (15) | 27 (12) |
| Cidofovir | 1 (1) | 4 (2) |
| **IAT-behandling efter randomisering, n (%)** | | |
| Foscarnet | 47 (41) | i/r |
| Ganciclovir/valganciclovir | 56 (48) | i/r |
| Cidofovir | 6 (5) | i/r |
| Foscarnet+ ganciclovir/valganciclovir | 7 (6) | i/r |
| **Transplantationstype, n (%)** | | |
| HSCT | 48 (41) | 93 (40) |
| SOT[c] | 69 (59) | 142 (60) |
| Nyre[d] | 32 (46) | 74 (52) |
| Lunge[d] | 22 (32) | 40 (28) |
| Hjerte[d] | 9 (13) | 14 (10) |
| Multipel[d] | 5 (7) | 5 (4) |
| Lever[d] | 1 (1) | 6 (4) |
| Pancreas[d] | 0 | 2 (1) |
| Tarme[d] | 0 | 1 (1) |
| **Kategori af CMV DNA-niveau som rapporteret af centrallaboratorie, n (%)**[e] | | |
| Høj | 7 (6) | 14 (6) |
| Intermediær | 25 (21) | 68 (29) |
| Lav | 85 (73) | 153 (65) |
| **Symptomatisk CMV-infektion ved baseline**[f] | | |
| Nej | 109 (93) | 214 (91) |
| Ja[g] | 8 (7) | 21 (9) |
| CMV-syndrom (kun SOT), n (%)[d, f, g] | 7 (88) | 10 (48) |
| Vævsinvasiv sygdom, n (%)[f, d, g] | 1 (13) | 12 (57) |

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonukleinsyre, HSCT=hæmatopoietisk stamcelletransplantation, IAT=CMV-behandling tildelt af investigator, max=maksimum, min=minimum, N=antal patienter, SOT=organtransplantation.
[a] Baseline blev defineret som den sidste værdi på eller før datoen for den første dosis af den studietildelte behandling eller datoen for randomisering af patienter, som ikke fik studietildelt behandling.
[b] Procentdele er baseret på antallet af forsøgspersoner i det randomiserede sæt i hver kolonne. Seneste anti-CMV-stof anvendt til at bekræfte refraktære egnethedskriterier.
[c] Den seneste transplantation.
[d] Procentdele er baseret på antallet af patienter i kategorien.
[e] Virusmængden var defineret til analyse efter centrallaboratoriets plasma-CMV DNA-qPCR-resultater ved baseline som høj (≥91.000 IE/ml), intermediær (≥ 9.100 og < 91.000 IE/ml) og lav (< 9.100 IE/ml).
[f] Bekræftet af Endpoint Adjudication Committee (EAC).
[g] Patienter kunne have CMV-syndrom og vævsinvasiv sygdom.

Det primære effektmål var bekræftet CMV-viræmi-clearance (plasma-CMV DNA-koncentration under den nedre grænse for kvantifikation (< LLOQ; dvs. < 137 IE/ml) ved uge 8, uanset om den ene studietildelte behandling blev seponeret før afslutningen af den fastsatte behandling på 8 uger. Det vigtige sekundære effektmål var CMV-viræmi-clearance og CMV-infektionssymptomkontrol ved uge 8 med vedligeholdelse af denne behandlingseffekt til og med studiets uge 16. CMV-infektionssymptomkontrol var defineret som remission eller forbedring af vævsinvasiv sygdom eller CMV-syndrom hos patienter, der var symptomatiske ved baseline, eller som ingen nye symptomer hos patienter, der var asymptomatiske ved baseline.

Hvad angik det primære effektmål, var LIVTENCITY bedre end IAT (hhv. 56 % vs. 24 %, p < 0,001). Hvad angik det vigtige sekundære effektmål, opnåede hhv. 19 % vs. 10 % både CMV-viræmi-clearance og CMV-infektionssymptomkontrol i LIVTENCITY- og IAT-gruppen (p=0,013) (se tabel 4).

**Tabel 4: Endepunktsanalyse af primært og vigtigt sekundært effektmål (randomiseret sæt) i studie 303**

| | **IAT (N=117) n (%)** | **LIVTENCITY 400 mg to gange daglig (N=235) n (%)** |
|---|---|---|
| **Primært endepunkt: CMV-viræmi-clearance-respons ved uge 8** | | |
| Samlede | | |
| Patienter med respons | 28 (24) | 131 (56) |
| Justeret forskel i andel af patienter med respons (95 % CI)[a] | | 32,8 (22,8; 42,7) |
| p-værdi: justeret[a] | | < 0,001 |
| **Vigtigt sekundært endepunkt: Opnåelse af CMV-viræmi-clearance og CMV-infektionssymptomkontrol[b] ved uge 8, med vedligeholdelse til og med uge 16[b]** | | |
| Samlet set | | |
| Patienter med respons | 12 (10) | 44 (19) |
| Justeret forskel i andel af patienter med respons (95 % CI)[a] | | 9,45 (2,0; 16,9) |
| p-værdi: justeret[a] | | 0,013 |

CI=konfidensinterval, CMV=cytomegalovirus, HSCT=hæmatopoietisk stamcelletransplantation, IAT=CMV-behandling tildelt af investigator, N=antal patienter, SOT=organtransplantation.
[a] Cochran-Mantel-Haenszels vægtede gennemsnitsmetode blev anvendt til den justerede forskel i andelen (maribavir-IAT), det tilhørende 95 % CI og p-værdien efter justering for transplantationstype og baseline-CMV DNA-plasmakoncentration.
[b] CMV-infektionssymptomkontrol var defineret som remission eller forbedring af vævsinvasiv sygdom eller CMV-syndrom hos patienter, der var symptomatiske ved baseline, eller som ingen nye symptomer hos patienter, der var asymptomatiske ved baseline.

Behandlingseffekten var overensstemmende på tværs af transplantattype, aldersgruppe og tilstedeværelse af CMV-syndrom/sygdom ved baseline. LIVTENCITY var imidlertid mindre virksom for forsøgspersoner med øget CMV-DNA-niveauer (≥ 50 000 IE/ml) og patienter med fravær af genotyperesistens (se tabel 5).

**Tabel 5: Procent af respondenter fordelt efter undergruppe i forsøg 303**

| | **IAT (N=117)** | | **LIVTENCITY 400 mg To gange daglig (N=235)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N** | **%** | **n/N** | **%** |
| **Transplantattype** | | | | |
| SOT | 18/69 | 26 | 79/142 | 56 |
| HSCT | 10/48 | 21 | 52/93 | 56 |
| **Baseline CMV DNA virusmængde** | | | | |
| Lav | 21/85 | 25 | 95/153 | 62 |
| Middel/Høj | 7/32 | 22 | 36/82 | 44 |
| **Genotyperesistens over for andre anti-CMV-midler** | | | | |
| Ja | 14/69 | 20 | 76/121 | 63 |
| Nej | 11/34 | 32 | 42/96 | 44 |
| **CMV-syndrom/sygdom ved baseline** | | | | |
| Ja | 1/8 | 13 | 10/21 | 48 |
| Nej | 27/109 | 25 | 121/214 | 57 |
| **Aldersgruppe** | | | | |
| 18 til 44 år | 8/32 | 25 | 28/55 | 51 |
| 45 til 64 år | 19/69 | 28 | 71/126 | 56 |
| ≥ 65 år | 1/16 | 6 | 32/54 | 59 |

CMV=cytomegalovirus, DNA= deoxyribonukleinsyre, HSCT=hæmatopoietisk stamcelletransplantation, SOT=organtransplantation

Tilbagefald
Det sekundære effektmål for tilbagefald af CMV-viræmi blev rapporteret for 57 % af de maribavir-behandlede patienter og hos 34 % af de IAT-behandlede patienter. Af disse havde 18 % i maribavir-gruppen tilbagefald af CMV-viræmi på behandlingen sammenlignet med 12 % i IAT-gruppen. Tilbagefald af CMV-viræmi under opfølgning sås hos 39 % af patienterne i maribavir-gruppen og 22 % af patienterne i IAT-gruppen.

Samlet mortalitet: Mortalitet uanset årsag blev vurderet for hele studieperioden. En tilsvarende procentdel af forsøgspersonerne i hver behandlingsgruppe døde i løbet af forsøget (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Pædiatrisk population
Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med LIVTENCITY i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af cytomegalovirus (se pkt. 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Maribavirs farmakologiske aktivitet skyldes moderlægemidlet. Maribavirs farmakokinetik er blevet karakteriseret efter oral administration hos raske forsøgspersoner og transplantationspatienter. Maribavir-eksponeringen steg på en omtrent dosisproportional måde. Hos raske forsøgspersoner var de geometriske gennemsnitlige steady-state $AUC_{0-t}$-, $C_{max}$- og $C_{trough}$-værdier hhv. 101 µg*t/ml, 16,4 µg/ml og 2,89 µg/ml efter orale maribavir-doser på 400 mg to gange daglig.

Maribavirs steady-state-eksponering hos transplantatmodtagere efter oral administration af 400 mg to gange daglig angives nedenfor, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse. Steady-state blev nået på 2 dage, med et akkumuleringsforhold på 1,47 for AUC og 1,37 for $C_{max}$. Den intraindividuelle

variabilitet (< 22 %) og interindividuelle variabilitet (< 37 %) i maribavir-PK-parametre er lav til moderat.

**Tabel 6: Maribavirs farmakokinetiske egenskaber hos transplantationsmodtagere baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse**

| **Parameter GM (% CV)** | **$AUC_{0\text{-}tau}$ µg*t/ml** | **$C_{max}$ µg/ml** | **$C_{trough}$ µg/ml** |
|---|---|---|---|
| Maribavir 400 mg to gange daglig | 142 (48,5 %) | 20,1 (35,5 %) | 5,43 (85,9 %) |
| GM: Geometrisk gennemsnit, % CV: Geometrisk variationskoefficient | | | |

Absorption

Maribavir blev hurtigt absorberet med peak-plasmakoncentrationer forekommende 1,0 til 3,0 timer efter dosis. Eksponeringen for maribavir bliver ikke påvirket ved knusning af tabletten, administrering af en knust tablet gennem nasogastrisk (NG)/orogastrisk sonde eller samtidig administration af protonpumpehæmmere (PPI), histamin $H_2$-receptorantagonister ($H_2$-blokkere) eller antacida.

*Effekt af mad*

Hos raske forsøgspersoner påvirkede oral administration af en enkelt 400 mg dosis maribavir i forbindelse med et måltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold ikke den overordnede eksponering (AUC) og resulterede i 28 % fald i $C_{max}$ for maribavir. Dette betragtes uden klinisk relevans.

Fordeling

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser er det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady-state estimeret til at være 24,9 l.

Maribavirs *in vitro*-binding til humane plasmaproteiner var 98,0 % over koncentrationsintervallet på 0,05-200 µg/ml. Maribavirs *ex vivo*-proteinbinding (98,5 %-99,0 %) var overensstemmende med *in vitro*-data, uden nogen tydelig forskel observeret blandt raske forsøgspersoner, forsøgspersoner med nedsat leverfunktion (moderat) eller nyrefunktion (let, moderat eller svært), patienter med human immundefekt virus (hiv) eller transplantationspatienter.

Maribavir kan krydse blod-hjerne-barrieren hos mennesker, men CNS-penetration forventes at være lav sammenlignet med plasmaniveauer (se pkt. 4.4 og 5.3).

*In vitro*-data indikerer, at maribavir er et substrat for P-glykoprotein (P-gp), brystcancerresistensprotein (BCRP) og organiske kationtransportør 1 (OCT1)-transportører. Ændringer i maribavirs plasmakoncentrationer på grund af hæmning af P-gp/BCRP/OCT1 var ikke klinisk relevante.

Biotransformation

Maribavir udskilles primært ved levermetabolisme via CYP3A4 (den metaboliserede fraktion er estimeret til at være mindst 35 %), med sekundært bidrag fra CYP1A2 (den metaboliserede fraktion er estimeret til at være højst 25 %). Maribavirs primære metabolit dannes ved N-dealkylering af isopropyl-delen og anses for at være farmakologisk inaktiv. Det metaboliske forhold af denne primære metabolit i plasma var 0,15-0,20. Flere UGT-enzymer, navnlig UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 og muligvis UGT1A9, er involveret i glukuronideringen af maribavir hos mennesker, men glukuronideringens bidrag til den overordnede clearance af maribavir er lav baseret på *in vitro*-data.

Baseret på *in vitro*-studier er maribavirs metabolisme ikke medieret af CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 eller UGT2B15.

Elimination

Maribavirs halveringstid og orale clearance er estimeret til hhv. 4,3 timer og 2,67 l/t hos transplantationspatienter. Efter oral administration af en enkeltdosis [$^{14}$C]-maribavir blev ca. 61 % og 14 % af radioaktiviteten genfundet i hhv. urin og fæces, primært som primær og inaktiv metabolit. Urinudskillelse af uændret maribavir er minimal.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Ingen væsentlig klinisk effekt af let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (målt kreatininclearance i intervallet fra 12 til 70 ml/min) blev observeret på maribavirs totale PK-parametre efter en enkelt dosis på 400 mg maribavir. Forskellen i maribavirs PK-parametre blandt forsøgspersoner med let/moderat eller svært nedsat nyrefunktion og forsøgspersoner med normal nyrefunktion var < 9 %. Da maribavir har høj binding til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at maribavir vil blive væsentligt fjernet af hæmodialyse eller peritonealdialyse.

*Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke set nogen klinisk signifikant effekt af moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B, score på 7-9) på maribavirs totale eller ubundne PK-parametre efter en enkelt dosis på 200 mg maribavir. Sammenlignet med raske kontrolforsøgspersoner var AUC og $C_{max}$ hhv. 26 % og 35 % højere hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion. Det vides ikke, om eksponeringen for maribavir øges hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

*Alder, køn, race, etnicitet og vægt*

Alder (18-79 år), køn, race (hvide, sorte, asiatere eller andre), etnicitet (latinamerikanere eller ikke latinamerikanere) og legemsvægt (36 til 141 kg) havde ingen klinisk signifikant effekt på maribavirs farmakokinetik baseret på populations-PK-analyser.

*Transplantationstype*

Transplantationstype (HSCT vs. SOT) eller SOT-type (lever, lunge, nyre eller hjerte) eller tilstedeværelse af gastrointestinal (GI) graft-versus-host-reaktion (GvHD) har ingen klinisk signifikant indvirkning på maribavirs PK.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generelt

Regenerativ anæmi og slimhindecellehyperplasi i tarmkanalen, observeret med dehydrering, blev set hos rotter og aber, sammen med kliniske observationer af blød til flydende afføring og elektrolytændringer (kun hos aber). Et niveau uden observerede negative effekter (NOAEL) blev ikke klarlagt hos aber og var < 100 mg/kg/dag, hvilket er ca. 0,25 gange den humane eksponering ved den anbefalede humane dosis (RHD). Hos rotter var NOAEL 25 mg/kg/dag, hvor eksponeringen var 0,05 og 0,1 gange den humane eksponering ved RHD hos hhv. hanner og hunner.

Maribavir udviste ikke fototoksicitet *in vitro*, derfor anses potentiale til fototoksicitet hos mennesker for værende usandsynligt.

Maribavir blev registreret ved lave niveauer i rotters plexus choroideus og abers hjerne og cerebrospinalvæske (se pkt. 4.4 og 5.2).

Karcinogenese

Der blev ikke fundet karcinogent potentiale hos rotter op til 100 mg/kg/dag, hvor eksponeringen hos hanner og hunner var hhv. 0,2 og 0,36 gange den humane eksponering ved RHD. Hos hanmus er en flertydig stigning i hyppigheden af hæmangiom, hæmangiosarkom og kombineret hæmangiom/hæmangiosarkom på tværs af flere væv ved 150 mg/kg/dag af uvis relevans med hensyn til den humane risiko i lyset af manglen på en effekt hos hunmus eller hos rotter efter 104 ugers administration, mangel på neoplastisk proliferativ effekt hos han- og hunmus efter 13 ugers administration, den negative genotoksicitetspakke og forskellen i administrationsvarigheden hos mennesker. Der var ingen karcinogene fund ved den næste lavere dosis på 75 mg/kg/dag, hvilket er ca. 0,35 og 0,25 gange den humane eksponering ved RHD hos hhv. hanner og hunner.

Mutagenese

Maribavir var ikke mutagent i en analyse af bakteriemutation eller klastogent i mikrokerneanalysen af knoglemarv. I muselymfomanalyser udviste maribavir mutagent potentiale ved fravær af metabolisk aktivering, og resultaterne var flertydige ved tilstedeværelse af metabolisk aktivering. Samlet set indikerer evidensvægten, at maribavir ikke udviser genotoksisk potentiale.

Reproduktion

*Fertilitet*

I det kombinerede fertilitets- og embryo-føtaludviklingsstudie hos rotter var der ingen virkning af maribavir på fertilitet. Men hos hanrotter blev fald i sædcellernes bevægelseshastighed (*Straight Line Velocity)* observeret ved doser ≥ 100 mg/kg/dag (hvilket estimeres at være mindre end den humane eksponering ved RHD), men uden nogen påvirkning af hanfertilitet.

Prænatal og postnatal udvikling

I et kombineret fertilitets- og embryo-føtaludviklingsstudie hos rotter var maribavir ikke teratogent og havde ingen effekt på embryo-føtal vækst eller udvikling ved doser op til 400 mg/kg/dag. Et fald i antallet af levedygtige fostre på grund af øgning i tidlig resorption og post-implantationstab blev observeret hos hunner ved alle testede maribavir-doser, der også var maternelt toksiske. Den laveste dosis svarede til ca. halvdelen af den humane eksponering ved RHD. I det præ- og postnatale udviklingstoksicitetsstudie udført hos rotter blev der observeret nedsat overlevelse hos afkommet på grund af dårlig moderpleje og nedsat tilvækst forbundet med en forsinkelse i udviklingsmilepæle (løsgørelse af øre, åbning af øjne og separation af forhud) ved maribavir-doser ≥ 150 mg/kg/dag. Postnatal udvikling var ikke påvirket ved 50 mg/kg/dag. Fertiliteten og parringsevnen hos $F_1$-generationen og deres evne til at gennemføre drægtigheden og føde levende afkom var upåvirket op til 400 mg/kg/dag.

Maribavir var ikke teratogent i kaniner ved doser op til 100 mg/kg/dag (svarende til 0,45 gange af den humane eksponering ved RHD.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Natriumstivelsesglycolat
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Macrogol (polyethylenglycol) (E1521)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Brilliant Blue FCF aluminum lake (EU) (E133)

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

36 måneder.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholdere af polyethylen med høj densitet (HDPE) med børnesikret låg.

Pakningsstørrelser på 28, 56 eller 112 (2 beholdere med 56) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. november 2022

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

# BILAG II

**A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

# A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

LIVTENCITY 200 mg filmovertrukne tabletter
maribavir

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg maribavir.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter (2 x 56)

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

LIVTENCITY 200 mg

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERETIKET**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

LIVTENCITY 200 mg filmovertrukne tabletter
maribavir

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg maribavir.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

# B. INDLÆGSSEDDEL

**Indlægsseddel: Information til patienten**

**LIVTENCITY 200 mg filmovertrukne tabletter**
maribavir

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

**Oversigt over indlægssedlen**


1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIVTENCITY
3. Sådan skal du tage LIVTENCITY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger


## 1. Virkning og anvendelse

LIVTENCITY er et antiviralt lægemiddel, der indeholder det aktive stof maribavir.

Lægemidlet anvendes til behandling af voksne, som har modtaget en organ- eller knoglemarvstransplantation og derefter udviklet en CMV(cytomegalovirus)-infektion, som ikke er forsvundet eller er kommet tilbage, efter at være behandlet med et andet antiviralt lægemiddel.

CMV er en virus, som mange mennesker har uden symptomer, og normalt bliver den bare i kroppen uden at forårsage skade. Men hvis dit immunsystem er svækket, efter du har fået en organ- eller knoglemarvstransplantation, kan du have større risiko for at blive syg af CMV.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIVTENCITY

**Tag ikke LIVTENCITY**
- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et af disse lægemidler:
  - ganciclovir (anvendes til at behandle CMV-infektion)
  - valganciclovir (anvendes til at behandle CMV-infektion)

Hvis noget af dette gælder for dig, må du ikke få LIVTENCITY. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får LIVTENCITY, hvis du ikke er sikker.

**Advarsler og forsigtighedsregler**
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager LIVTENCITY, hvis du allerede bliver behandlet med ciclosporin, tacrolimus, sirolimus eller everolimus (lægemidler til forebyggelse af

transplantatafstødning). Der kan være behov for yderligere blodprøver for at tjekke niveauet af disse lægemidler i blodet. Høje niveauer af disse lægemidler kan give alvorlige bivirkninger.

**Børn og unge**
LIVTENCITY er ikke beregnet til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at LIVTENCITY ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

**Brug af anden medicin sammen med LIVTENCITY**
Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette er fordi LIVTENCITY kan påvirke virkningen af anden medicin, og anden medicin kan påvirke LIVTENCITYs virkning. Lægen eller apotekspersonalet kan fortælle dig, om det er sikkert at tage LIVTENCITY sammen med anden medicin.

Der er visse lægemidler, som du ikke må tage sammen med LIVTENCITY. Se listen under ”Tag ikke LIVTENCITY”.

Fortæl det også til lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler. Det kan være nødvendigt, at lægen ændrer dine lægemidler eller ændrer din lægemiddeldosis:

- rifabutin, rifampicin – mod tuberkulose (TB) eller relaterede infektioner
- Perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel mod depression og søvnproblemer
- statiner såsom atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – mod forhøjet kolesterol
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin – bruges normalt mod krampeanfald (epilepsi)
- efavirenz, etravirin, nevirapin – anvendes til at behandle hiv-infektion
- antacidum (aluminium- og magnesiumhydroxid, oral suspension) – mod halsbrand eller fordøjelsesproblemer på grund af for meget mavesyre
- famotidin – mod halsbrand eller fordøjelsesproblemer på grund af for meget mavesyre
- digoxin – hjertemedicin
- clarithromycin – antibiotikum
- ketoconazol og voriconazol – mod svampeinfektion
- diltiazem – hjertemedicin
- dextromethorphan – hostemedicin
- warfarin – blodfortyndende middel
- p-piller – prævention
- midazolam – anvendes som beroligende middel

Du kan bede lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken om en liste over lægemidler, der kan påvirke/blive påvirket af LIVTENCITY.

**Graviditet**
Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. LIVTENCITY frarådes under graviditet. Det skyldes, at i LIVTENCITY ikke er undersøgt hos gravide, og det vides ikke, om det kan skade dit barn, mens du er gravid.

**Amning**
Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel. Det frarådes at amme, mens du tager LIVTENCITY. Det skyldes, at det ikke vides, om LIVTENCITY kan udskilles i modermælk, eller om det kan påvirke dit barn.

**Trafik- og arbejdssikkerhed**
LIVTENCITY påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**LIVTENCITY indeholder natrium**
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage LIVTENCITY

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Den anbefalede dosis er 400 mg to gange daglig. Det betyder, at du skal tage to tabletter LIVTENCITY 200 mg om morgenen og yderligere to 200 mg tabletter om aftenen. Du kan tage lægemidlet med eller uden mad, som en hel tablet eller en knust tablet.

**Hvis du har taget for meget LIVTENCITY**
Kontakt straks lægen, hvis du har taget for meget LIVTENCITY.

**Hvis du har glemt at tage LIVTENCITY**
Hvis du glemmer en dosis, og der er under 3 timer indtil din næste planlagte dosis, skal du springe den glemte dosis over og følge din sædvanlige plan. Tag ikke en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

**Hvis du holder op med at tage LIVTENCITY**
Selvom du har det bedre, må du ikke holde op med at tage LIVTENCITY uden at tale med lægen. Du har den bedste chance for at komme dig over CMV-infektion og/eller -sygdom ved at tage LIVTENCITY som anbefalet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):
- ændring af, hvordan ting smager
- følelse af utilpashed (kvalme)
- diarré
- føler dig syg (opkastning)
- træthed

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):
- øgede niveauer i blodet af lægemidler, der bruges til at forhindre transplantatafstødning
- mavesmerter
- appetitløshed
- hovedpine
- vægttab

**Indberetning af bivirkninger**
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem

anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**LIVTENCITY indeholder:**
- Aktivt stof: maribavir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg maribavir
- Øvrige indholdsstoffer (hjælpestoffer):

- Tabletkerne:
- Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)), natriumstivelsesglycolat (se punkt 2), magnesiumstearat (E470b)

- Filmovertræk:
- Polyvinylalkohol (E1203), Macrogol (dvs. polyethylenglycol) (E1521), titandioxid (E171), talcum (E553b), Brilliant Blue FCF aluminum lake (EU) (E133)

**Udseende og pakningsstørrelser**
LIVTENCITY 200 mg filmovertrukne tabletter er blå, ovale og konvekse tabletter, der er præget med ”SHP” på den ene side og ”620” på den anden side.

Tabletterne er pakket i beholdere (af HDPE) med børnesikret låg, der indeholder enten 28, 56 eller 112 (2 beholdere med 56) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

**Fremstiller**
Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.