

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIVTENCITY 200 mg Filmtabletten.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 200 mg Maribavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, oval geformte, konvexe, 15,5 mm lange Tablette mit der Prägung „SHP“ auf einer Seite und „620“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

LIVTENCITY wird zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung angewendet, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben.

Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit LIVTENCITY sollte durch eine Ärztin oder einen Arzt eingeleitet werden, die oder der über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten verfügt, die einer Transplantation solider Organe oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen wurden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von LIVTENCITY beträgt 400 mg (zwei Tabletten mit je 200 mg) zweimal täglich, d. h. eine Tagesdosis von 800 mg für 8 Wochen. Je nach der klinischen Situation der einzelnen Patientin/des einzelnen Patienten kann eine Individualisierung der Behandlungsdauer erforderlich werden.

## Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von LIVTENCITY mit den starken Cytochrom-P450-3A(CYP3A)-Induktoren Rifampicin, Rifabutin oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da es zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir kommen kann.

Falls eine gleichzeitige Anwendung von LIVTENCITY mit anderen starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Phenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte die LIVTENCITY-Dosis auf 1200 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

## Auslassen einer Dosis

Patientinnen und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass, wenn eine Dosis LIVTENCITY vergessen wird und die nächste Dosis innerhalb der nächsten 3 Stunden eingenommen werden sollte, die vergessene Dosis ausgelassen und mit dem gewohnten Dosierungsschema fortgefahrene werden soll. Patientinnen und Patienten sollten die nächste Dosis nicht verdoppeln oder mehr LIVTENCITY als verordnet einnehmen.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Bei Patientinnen und Patienten über einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Für Patientinnen und Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von LIVTENCITY notwendig. Es liegen keine Studien zur Anwendung von LIVTENCITY bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) vor, einschließlich bei Dialysepatientinnen und -patienten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Maribavir (siehe Abschnitt 5.2) sind bei Dialysepatientinnen und -patienten voraussichtlich keine Dosisanpassungen erforderlich.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung von LIVTENCITY notwendig. Es liegen keine Studien zur Anwendung von LIVTENCITY bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor. Es ist nicht bekannt, ob sich die Maribavir-Exposition bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung signifikant erhöhen würde. Somit ist bei Anwendung von LIVTENCITY an Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIVTENCITY bei Patientinnen und Patienten unter einem Alter von 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

LIVTENCITY ist ausschließlich zur Einnahme bestimmt. Es kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Filmtablette kann im Ganzen eingenommen oder zerdrückt werden. Die zerdrückte Filmtablette kann auch über eine nasogastrale oder orogastrale Sonde gegeben werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Ganciclovir oder Valganciclovir (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Virologisches Versagen während der Behandlung und Wiederauftreten nach der Behandlung

Während und nach der Behandlung mit LIVTENCITY kann es zu virologischem Versagen kommen. Virologische Rückfälle während der Nachbehandlung traten in der Regel innerhalb von 4-8 Wochen nach Beendigung der Behandlung auf. Einige mit einer Maribavir-Resistenz assoziierten pUL97-Substitutionen führen zu einer Kreuzresistenz gegenüber Ganciclovir und Valganciclovir. Bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, ist die CMV-DNA-Konzentration zu überwachen und der Patient auf mögliche Resistenzmutationen zu untersuchen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn Maribavir-Resistenzmutationen festgestellt werden.

#### CMV-Erkrankung mit ZNS-Beteiligung

Es liegen keine Studien zu LIVTENCITY bei Patientinnen und Patienten mit CMV-Infektion des Zentralnervensystems vor. Basierend auf präklinischen Daten wird für Maribavir eine niedrige ZNS-Penetration im Vergleich zu den Plasmawerten erwartet (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Eine Wirksamkeit von LIVTENCITY zur Behandlung von CMV-Infektionen des ZNS (z. B. Meningoenzephalitis) wird somit nicht erwartet.

#### Gleichzeitige Anwendung mit Immunsuppressiva

LIVTENCITY hat das Potenzial, die Konzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen, die Cytochrom-P450 (CYP)3A/P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus). Die Plasma-Konzentration solcher Immunsuppressiva muss während der Behandlung mit LIVTENCITY engmaschig überwacht werden, insbesondere nach Beginn und Absetzen der Behandlung mit LIVTENCITY, und die Dosierung ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2).

#### Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von LIVTENCITY und bestimmten anderen Arzneimitteln kann zu bekannten oder potenziell signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen führen. In einigen Fällen kann es zu folgenden Auswirkungen kommen:

- mögliche klinisch signifikante Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln
- verminderte therapeutische Wirkung von LIVTENCITY

In Tabelle 1 sind Maßnahmen zur Vorbeugung von oder Handhabung solcher bekannten oder potenziell signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit entsprechenden Dosierungsempfehlungen angegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Maribavir

Maribavir wird vorrangig über CYP3A metabolisiert. Somit wird erwartet, dass Arzneimittel, die CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren sind, Auswirkungen auf die Clearance von Maribavir haben (siehe Abschnitt 5.2).

Eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Maribavir führen (siehe Abschnitt 5.2). Es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Maribavir zusammen mit CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.

Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (wie Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz und Johanniskraut) die Maribavir-Plasmakonzentration signifikant verringert, was zu einer Abnahme der Wirksamkeit führen kann. Deshalb sollten alternative Arzneimittel in Betracht gezogen werden, die keine CYP3A-Induktoren sind.

Die gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit den starken Cytochrom-P450-3A (CYP3A)-Induktoren Rifampicin, Rifabutin oder Johanniskraut wird nicht empfohlen.

Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit anderen starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Phenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte die Maribavir -Dosis auf 1200 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Auswirkungen von Maribavir auf andere Arzneimittel

Eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit Valganciclovir/Ganciclovir ist kontraindiziert. Maribavir kann die antivirale Wirkung von Ganciclovir und Valganciclovir antagonisieren, indem es die vom humanen CMV durch das Gen UL97 exprimierte Serin-/Threoninkinase inhibiert, die für die Aktivierung/Phosphorylierung von Ganciclovir und Valganciclovir erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

Basierend auf Ergebnissen aus *In-vitro*-Untersuchungen und klinischen Studien zu Wechselwirkungen sind bei therapeutischen Konzentrationen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten, wenn Maribavir zusammen mit Substraten von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 und 3A4, UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9 und 2B7, Gallensalzexportpumpe (BSEP), Multiarzneimittel und Toxin Extrusions-Protein (MATE)/2K, organischem Anionentransporter (OAT)1, organischem Kationentransporter (OCT)1 und OCT2 oder organischem Anionen-transportierendem Polypeptid (OATP)1B1 und OATP1B3 angewendet wird (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 5.2).

Maribavir wirkte *in vitro* als Induktor des CYP1A2-Enzyms. Es liegen keine klinischen Daten vor, um ein Interaktionsrisiko über eine CYP1A2-Induktion *in vivo* auszuschließen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Arzneimitteln, die empfindliche Substrate von CYP1A2 mit einem engen therapeutischen Fenster sind (z. B. Tizanidin und Theophyllin), vermieden werden, da ein Risiko für eine mangelnde Wirksamkeit von CYP1A2-Substraten besteht.

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Maribavir erhöhte sich die Plasmakonzentration von Tacrolimus (siehe Tabelle 1). Bei einer gleichzeitigen Anwendung der Immunsuppressiva Tacrolimus, Cyclosporin, Everolimus oder Sirolimus zusammen mit Maribavir sollte die Wirkstoffkonzentration der Immunsuppressiva während der gesamten Behandlung mit Maribavir engmaschig überwacht werden, insbesondere nach Beginn und Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

In klinisch relevanter Konzentration war Maribavir *in vitro* ein Inhibitor des P-gp-Transporters. In einer klinischen Studie erhöhte sich bei einer gleichzeitigen Anwendung von Maribavir die Plasmakonzentration von Digoxin (siehe Tabelle 1). Daher ist bei einer gleichzeitigen Anwendung von Maribavir zusammen mit empfindlichen P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran) Vorsicht geboten. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte überwacht und die Digoxin-Dosis bei Bedarf reduziert werden (siehe Tabelle 1).

In klinisch relevanter Konzentration war Maribavir *in vitro* ein Inhibitor des BCRP-Transporters. Deshalb wird davon ausgegangen, dass eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit sensitiven BCRP-Substraten, wie z. B. Rosuvastatin, zu einer erhöhten Exposition und somit zu Nebenwirkungen führen kann.

*In vitro* ist Maribavir ein OAT3-Inhibitor. Deshalb könnten sich Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen (z. B. Ciprofloxacin, Imipenem und Cilastatin).

*In vitro* ist Maribavir ein MATE1-Inhibitor. Es liegen keine klinischen Daten dazu vor, ob die gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit empfindlichen MATE1-Substraten (z. B. Metformin) potenziell klinisch relevante Wechselwirkungen verursachen könnte.

#### Allgemeine Informationen

Falls aufgrund einer Anwendung von Maribavir Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln vorgenommen werden, sollten die Dosierungen nach Beendigung der Anwendung von Maribavir wieder neu angepasst werden. Tabelle 1 enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen. Die aufgeführten Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien, die mit Maribavir durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Maribavir auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
<b>Säurereduzierende Arzneimittel</b>		
Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Lösung zum Einnehmen) (20 ml Einzeldosis, Maribavir 100 mg Einzeldosis)	↔ Maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C <sub>max</sub> 0,84 (0,75; 0,94)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Famotidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Pantoprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Omeprazol	↔ Maribavir ↑ Konzentrationsverhältnis Omeprazol im Plasma/ 5-Hydroxyomeprazol 1,71 (1,51; 1,92) 2 Stunden nach der Dosis (CYP2C19-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
<b>Antiarrhythmika</b>		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 1,21 (1,10; 1,32) C <sub>max</sub> 1,25 (1,13; 1,38) (P-gp-Inhibition)	Bei gemeinsamer Anwendung von Maribavir und Digoxin ist Vorsicht geboten. Die Digoxin-Konzentration im Serum ist zu überwachen. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Maribavir muss die Dosis empfindlicher P-gp-Substrate wie Digoxin möglicherweise verringert werden.
<b>Antibiotika</b>		
Clarithromycin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Antikonvulsiva</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Antikonvulsiva wird eine Dosisanpassung von Maribavir auf 1 200 mg zweimal täglich empfohlen.
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol (400 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg Einzeldosis)	↑ Maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C <sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19) (CYP3A- und P-gp-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol (200 mg zweimal täglich, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition) ↔ Voriconazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C <sub>max</sub> 1,00 (0,87; 1,15) (CYP2C19-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Antihypertensiva</b>		
Diltiazem	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Arzneimittel gegen Mykobakterien</b>		
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Rifabutin nicht empfohlen.
Rifampicin (600 mg einmal täglich, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↓ Maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C <sub>max</sub> 0,61 (0,52; 0,72) C <sub>trough</sub> 0,18 (0,14; 0,25) (CYP3A- und CYP1A2-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Rifampicin nicht empfohlen.

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
<b>Antitussiva</b>		
Dextromethorphan (30 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ Dextrorphan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,88; 1,01) (CYP2D6-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>ZNS-Stimulanzien</b>		
<b>Kräuterpräparate</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Johanniskraut nicht empfohlen.
<b>HIV-Virostatika</b>		
<b>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</b>		
Efavirenz Etravirin Nevirapin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wird eine Dosisanpassung von Maribavir auf 1 200 mg zweimal täglich empfohlen.
<b>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</b>		
Tenofovirdisoproxil Tenofoviralafenamid Abacavir Lamivudin Emtricitabin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir ↔ Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Proteaseinhibitoren</b>		
Mit Ritonavir geboosterte Proteaseinhibitoren (Atazanavir, Darunavir, Lopinavir)	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</b>		
Dolutegravir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir ↔ Dolutegravir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer</b>		
Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (BCRP-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Rosuvastatin <sup>a</sup>	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Rosuvastatin (BCRP-Inhibition)	Patientinnen und Patienten sollten engmaschig auf Rosuvastatin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden, insbesondere auf das Auftreten von Myopathie und Rhabdomyolyse.

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
<b>Immunsuppressiva</b>		
Ciclosporin <sup>a</sup> Everolimus <sup>a</sup> Sirolimus <sup>a</sup>	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus (CYP3A/P-gp-Inhibition)	Die Konzentrationen von Ciclosporin, Everolimus und Sirolimus sind engmaschig zu überwachen, insbesondere nach der Einleitung und dem Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen.
Tacrolimus <sup>a</sup>	↑ Tacrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C <sub>max</sub> 1,38 (1,20; 1,57) C <sub>trough</sub> 1,57 (1,41; 1,74) (CYP3A/P-gp-Inhibition)	Die Konzentration von Tacrolimus ist engmaschig zu überwachen, insbesondere nach der Einleitung und dem Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen.
<b>Orale Antikoagulanzien</b>		
Warfarin (10 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ S-Warfarin AUC 1,01 (0,95; 1,07) (CYP2C9-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Orale Kontrazeptiva</b>		
Orale kontrazeptive Steroide mit systemischer Wirkung	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ orale kontrazeptive Steroide (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Sedativa</b>		
Midazolam (0,075 mg/kg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich für 7 Tage)	↔ Midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C <sub>max</sub> 0,82 (0,70, 0,96)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

↑ = Anstieg, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Veränderung

KI = Konfidenzintervall,

\*AUC<sub>0-∞</sub> für die Einzeldosis, AUC<sub>0-12</sub> für die zweimal tägliche Dosierung

Hinweis: Die Tabelle ist nicht vollständig, zeigt aber Beispiele für klinisch relevante Wechselwirkungen.

<sup>a</sup> Siehe betreffende Fachinformation.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Maribavir bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von LIVTENCITY während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Maribavir die Plasmakonzentrationen von oralen kontrazeptiven Steroiden mit systemischer Wirkung beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5).

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Maribavir/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit LIVTENCITY unterbrochen werden.

## Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit LIVTENCITY am Menschen durchgeführt. Bei Ratten wurden in einer kombinierten Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Reproduktionsleistung festgestellt. Allerdings wurde bei Dosen  $\geq 100$  mg/kg/Tag (was schätzungsweise weniger als der humanen Exposition bei der empfohlenen humanen Dosis [recommended human dose, RHD] entspricht) eine Verringerung der Lineargeschwindigkeit der Spermien beobachtet. In präklinischen Studien an Ratten und Affen wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane bei männlichen oder weiblichen Tieren festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

LIVTENCITY hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Angaben zu Nebenwirkungen wurden während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase der Phase-3-Studie bis Studienwoche 20 erhoben (siehe Abschnitt 5.1). Die mittlere Exposition gegenüber LIVTENCITY betrug 48,6 Tage (Standardabweichung [SD] 13,82 Tage) mit einer maximalen Behandlungsdauer von 60 Tagen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Teilnehmenden in der LIVTENCITY-Gruppe auftraten, waren: Geschmacksstörung (46 %), Übelkeit (21 %), Diarrhö (19 %), Erbrechen (14 %) und Ermüdung (12 %). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhö (2 %) sowie Übelkeit, Gewichtsabnahme, Ermüdung, erhöhte Wirkstoffkonzentration des Immunsuppressivums und Erbrechen (alle bei < 1 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabelle 2: Unter LIVTENCITY beschriebene Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Geschmacksstörung*
	Häufig	Kopfschmerz
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Schmerzen im Oberbauch
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Müdigkeit
	Häufig	Appetitminderung
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	Arzneimittelkonzentration des Immunsuppressivums erhöht*, Gewichtsabnahme

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen\*

### *Geschmacksstörungen*

Geschmacksstörungen (Ageusie, Dysgeusie, Hypogeusie, Geschmacksstörung) traten bei 46 % der mit LIVTENCITY behandelten Patientinnen und Patienten auf. Diese Ereignisse führten in seltenen Fällen zum Abbruch der Behandlung mit LIVTENCITY (0,9 %) und klangen bei den meisten Patientinnen und Patienten während der Fortsetzung der Therapie (37 %) oder innerhalb eines Medians von 7 Tagen (Kaplan-Meier-Schätzung, 95 %-KI: 4–8 Tage) nach dem Absetzen der Therapie ab.

### *Anstieg der Plasmaspiegel von Immunsuppressiva*

Eine erhöhte Arzneimittelkonzentration des Immunsuppressivums trat bei 9 % der mit LIVTENCITY behandelten Patientinnen und Patienten auf. LIVTENCITY hat das Potenzial, die Arzneimittelkonzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen, die Cytochrom-CYP3A- und/oder P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus). (Siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2.)

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In Studie 303 erhielt 1 der mit LIVTENCITY behandelten Teilnehmenden an Tag 13 versehentlich eine Überdosis in Form einer zusätzlichen Einzeldosis (d. h. eine Tagesdosis von insgesamt 1 200 mg). Nebenwirkungen wurden nicht gemeldet.

In Studie 202 erhielten 40 Teilnehmende Dosen von 800 mg zweimal täglich und 40 Teilnehmende Dosen von 1200 mg zweimal täglich für eine mittlere Dauer von etwa 90 Tagen. In Studie 203 erhielten 40 Teilnehmende Dosen von 800 mg zweimal täglich und 39 Teilnehmende Dosen von 1200 mg zweimal täglich für eine Dauer von maximal 177 Tagen. Es wurden keine nennenswerten Unterschiede im Sicherheitsprofil in einer der Studien im Vergleich zur Gruppe mit 400 mg zweimal täglich in Studie 303 festgestellt, in der die Teilnehmenden maximal 60 Tage lang Maribavir erhielten.

Es ist kein spezifisches Antidot für Maribavir bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patientin oder den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Maribavir ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer nennenswerten Verringerung der Plasmakonzentration von Maribavir führen wird.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende Antiinfektiva, ATC-Code: J05AX10.

### Wirkmechanismus

Maribavir ist ein kompetitiver Inhibitor der UL97-Proteinkinase. Die UL97-Inhibition erfolgt während der Replikationsphase der Virus-DNA. Dabei wird die UL97 Serin-/Threoninkinase mittels kompetitiver Inhibition der Bindung von ATP an die ATP-Bindungsstelle der Kinase gehemmt, ohne

dass der Reifungsprozess der Concatemere beeinträchtigt wird. Durch Beseitigung der Phosphotransferase werden Replikation und Reifung, Enkapsidierung und Kernausschleusung der CMV-DNA inhibiert.

### Antivirale Aktivität

Maribavir hemmte die Replikation von humanem CMV im Virusausbeute-, DNA-Hybridisierungs- und Plaquereduktionstest in den Zelllinien MRC-5 (menschliche Lungenfibroblastenzellen), HEK (menschliche embryonale Nierenzellen) und MRHF (menschliche Vorhautfibroblasten). Die EC<sub>50</sub>-Werte lagen zwischen 0,03 und 2,2 µm, je nach Zelllinie und Endpunkt des jeweiligen Testverfahrens. Die antivirale Aktivität von Maribavir in der Zellkultur wurde auch bei klinischen CMV-Isolaten untersucht. Die medianen EC<sub>50</sub>-Werte lagen im DNA-Hybridisierungs- bzw. Plaquereduktionstest bei jeweils 0,1 µm (n = 10, Spanne 0,03–0,13 µm) bzw. 0,28 µm (n = 10, Spanne 0,12–0,56 µm). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den EC<sub>50</sub>-Werten der vier Glykoprotein-B-Genotypen des humanen CMV (N = 2, 1, 4 bzw. 1 für gB1, gB2, gB3 bzw. gB4) festgestellt.

### Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Bei *In-vitro*-Kombinationstests von Maribavir mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde eine stark antagonistische Wirkung mit Ganciclovir nachgewiesen.

In Kombination mit Cidofovir, Foscarnet und Letermovir wurde keine antagonistische Wirkung festgestellt.

### Virale Resistenz

#### *In Zellkulturen*

Maribavir wirkt sich nicht auf die UL54-kodierte DNA-Polymerase aus, die bei bestimmten Mutationen zu einer Resistenz gegen Ganciclovir/Valganciclovir, Foscarnet und/oder Cidofovir führt. Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Maribavir führen, wurden auf dem UL97-Gen identifiziert: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L und Y617del. Diese Mutationen führen zu einer Resistenz mit einem 3,5- bis > 200-fachen Anstieg der EC<sub>50</sub>-Werte. UL27-Genvarianten (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC und 301-311del) führten nur zu einer leichten Resistenz gegenüber Maribavir (< 5-facher Anstieg der EC<sub>50</sub>-Werte), während L335P zu einer starken Resistenz gegenüber Maribavir führte.

#### *In klinischen Studien*

In den Phase-2-Studien 202 und 203 wurde Maribavir bei 279 HSCT- oder SOT-Empfängern untersucht. Genotypisierungsdaten von pUL97 nach der Behandlung von 23 von 29 Patientinnen und Patienten, die zunächst eine Virämie-Freiheit erreicht hatten und später unter der Maribavir-Therapie ein Rezidiv der CMV-Infektion erlitten, zeigten bei 17 Patientinnen und Patienten die Mutationen T409M oder H411Y und bei 6 Patientinnen und Patienten die Mutation C480F. Von 25 Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine > 14 tägige Maribavir-Therapie ansprachen, wiesen 9 die Mutationen T409M oder H411Y und 5 die Mutation C480F auf. Eine zusätzliche Genotypisierung von pUL27 wurde bei 39 Patientinnen und Patienten in Studie 202 und 43 Patientinnen und Patienten in Studie 203 durchgeführt. Die einzige mit einer Resistenz in Verbindung gebrachte Aminosäuresubstitution in pUL27, die bei Studienbeginn nicht festgestellt wurde, war G344D. Phänotypische Analysen rekombinanter pUL27 und pUL97 zeigten eine jeweils 78-fache, 15-fache bzw. 224-fache Erhöhung der EC<sub>50</sub> von Maribavir im Vergleich zum Wildtyp-Stamm bei pUL97-Mutationen T409M, H411Y und C480F. Bei pUL27-Mutation G344D war jedoch kein Unterschied des EC<sub>50</sub>-Werts von Maribavir im Vergleich zum Wildtyp-Stamm nachweisbar.

In der Phase-3-Studie 303 zur Untersuchung von Maribavir bei Patientinnen und Patienten mit phänotypischer Resistenz gegenüber Valganciclovir/Ganciclovir wurde eine DNA-Sequenzanalyse der

vollständigen kodierenden Regionen von pUL97 und pUL27 anhand von 134 gepaarten Sequenzen aus mit Maribavir behandelten Patientinnen und Patienten durchgeführt. Die behandlungsbedingten pUL97-Substitutionen F342Y (4,5-Fach), T409M (78-Fach), H411L/N/Y (69-, 9- bzw. 12-Fach) und/oder C480F (224-Fach) wurden bei 60 Teilnehmenden nachgewiesen und waren mit einem Nichtansprechen assoziiert (47 Teilnehmende waren Behandlungsversager und 13 Teilnehmende hatten ein Rezidiv). Ein/e Teilnehmende/r mit pUL27-L193F-Substitution (2,6-fach verringerte Empfindlichkeit gegenüber Maribavir) zu Beginn der Studie erreichte nicht den primären Endpunkt der Studie. Darüber hinaus waren die folgenden multiplen Mutationen mit einem Nichtansprechen auf die Behandlung assoziiert: F342Y+T409M+H411N (78-Fach), C480F+H411L+H411Y (224-Fach), F342Y+H411Y (56-Fach), T409M+C480F (224-Fach), H411Y+C480F (224-Fach), H411N+C480F (224-Fach) und T409M+H411Y (78-Fach).

### Kreuzresistenz

In Zellkulturen und klinischen Studien wurde eine Kreuzresistenz zwischen Maribavir und Ganciclovir/Valganciclovir (vGCV/GCV) beobachtet. In der Phase-3-Studie 303 kam es bei insgesamt 46 Patienten im Maribavir-Arm zu einer behandlungsbedingten Resistenz-assoziierten Substitution (RAS) nach einer von der Prüfärztin/vom Prüfarzt verordneten Therapie (investigator assigned anti-CMV treatment, IAT). Von diesen hatten 24 behandlungsbedingte C480F- oder F342Y-RAS. Beide sind kreuzresistent gegenüber sowohl Ganciclovir/Valganciclovir als auch Maribavir. Von diesen 24 Patienten erreichte 1 (4 %) den primären Endpunkt. Insgesamt erreichten nur neun dieser 46 Patienten den primären Endpunkt. pUL97-Substitutionen, die mit einer vGCV/GCV-Resistenz in Verbindung gebracht werden, sind F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L und Y617del. Diese verringern die Empfindlichkeit gegenüber Maribavir um das > 4,5-Fache. Andere Arten von vGCV/GCV-Resistenzen wurden nicht auf eine Kreuzresistenz gegenüber Maribavir untersucht. pUL54-DNA-Polymerase-Substitutionen, die zu einer Resistenz gegenüber vGCV/GCV, Cidofovir oder Foscarnet führen, waren weiterhin empfindlich gegenüber Maribavir.

Bei den Substitutionen pUL97 F342Y und C480F handelt es sich um Resistenz-assoziierte Substitutionen durch die Behandlung mit Maribavir, die zu einer > 1,5-fach verringerten Empfindlichkeit gegenüber vGCV/GCV führen. Diese wird mit einer phänotypischen Resistenz gegen vGCV/GCV in Verbindung gebracht. Die klinische Bedeutung dieser Kreuzresistenz gegenüber vGCV/GCV für die genannten Substitutionen ist nicht bekannt. Das Maribavir-resistente Virus blieb gegenüber Cidofovir und Foscarnet empfindlich. Darüber hinaus liegen keine Berichte über pUL27-Substitutionen vor, die mit einer Maribavir-Resistenz in Verbindung gebracht werden und auf eine Kreuzresistenz gegenüber vGCV/GCV, Cidofovir oder Foscarnet untersucht werden. In Anbetracht des Fehlens Resistenz-assozierter pUL27-Substitutionen in diesen Arzneimitteln ist eine Kreuzresistenz für pUL27-Maribavir-Substitutionen nicht zu erwarten.

### Klinische Wirksamkeit

In einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Open Label-Überlegenheitsstudie der Phase 3 (Studie SHP620-303) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer LIVTENCITY-Therapie im Vergleich zu einer von der Prüfärztin/vom Prüfarzt verordneten Therapie (IAT) bei 352 HSCT- und SOT-Empfängerinnen und -Empfängern mit CMV-Infektionen bewertet, die auf eine Behandlung mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir nicht angesprochen hatten, einschließlich CMV-Infektionen mit oder ohne bestätigte Resistenz gegen 1 oder mehrere anti-CMV-Wirkstoffe. Eine refraktäre CMV-Infektion wurde definiert als dokumentiertes Ausbleiben einer Verringerung der CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma um > 1 log<sub>10</sub> nach mindestens 14-tägiger Behandlung mit intravenösem Ganciclovir/peroralem Valganciclovir, intravenösem Foscarnet oder intravenösem Cidofovir. Die Definition galt für die zum Untersuchungszeitpunkt bestehende CMV-Infektion und das zuletzt angewendete Arzneimittel gegen CMV.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach Art der Transplantation (HSCT oder SOT) und der CMV-DNA-Konzentration beim Screening stratifiziert und im Verhältnis 2:1 für eine 8-wöchige Behandlungsphase und eine 12-wöchige Nachbeobachtungsphase auf eine Behandlung mit

LIVTENCITY 400 mg zweimal täglich oder einer IAT (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir) randomisiert.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmenden betrug 53 Jahre. Die meisten Teilnehmer waren männlich (61 %), weiß (76 %), nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (83 %) und gleichmäßig auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Die Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Krankheitsmerkmale der Studienpopulation zu Beginn von Studie 303**

Merkmala	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg zweimal täglich (N = 235)
<b>IAT vor der Randomisierung, n (%)<sup>b</sup></b>		
Ganciclovir/Valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
<b>IAT nach der Randomisierung, n (%)</b>		
Foscarnet	47 (41)	k. A.
Ganciclovir/Valganciclovir	56 (48)	k. A.
Cidofovir	6 (5)	k. A.
Foscarnet + Ganciclovir/Valganciclovir	7 (6)	k. A.
<b>Art der Transplantation, n (%)</b>		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT <sup>c</sup>	69 (59)	142 (60)
Niere <sup>d</sup>	32 (46)	74 (52)
Lunge <sup>d</sup>	22 (32)	40 (28)
Herz <sup>d</sup>	9 (13)	14 (10)
Mehrere Organe <sup>d</sup>	5 (7)	5 (4)
Leber <sup>d</sup>	1 (1)	6 (4)
Pankreas <sup>d</sup>	0	2 (1)
Darm <sup>d</sup>	0	1 (1)
<b>Kategorie der CMV-DNA-Konzentration gemäß Zentrallabor, n (%)<sup>e</sup></b>		
hoch	7 (6)	14 (6)
mittel	25 (21)	68 (29)
niedrig	85 (73)	153 (65)
<b>Symptomatische CMV-Infektion zu Studienbeginn<sup>f</sup></b>		
nein	109 (93)	214 (91)
ja <sup>f</sup>	8 (7)	21 (9)
CMV-Syndrom (nur SOT), n (%) <sup>d, f, g</sup>	7 (88)	10 (48)
Gewebe invasive Erkrankung, n (%) <sup>f, d, g</sup>	1 (13)	12 (57)

CMV = Cytomegalievirus, DNA = Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid), HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant), IAT = von der Prüfärztin/vom Prüfarzt verordnete CMV-Therapie (investigator assigned anti-CMV treatment), max = Maximum, min = Minimum, N = Anzahl Patientinnen und Patienten, SOT = Transplantation solider Organe (solid organ transplant)

<sup>a</sup> Definition des Ausgangswerts als letzter Wert am oder vor dem Datum der ersten Dosis der für die Studie zugeordneten Therapie bzw. als Datum der Randomisierung bei Patientinnen und Patienten, die keine für die Studie zugeordnete Therapie erhielten.

<sup>b</sup> Prozentsatz basierend auf der Anzahl der Teilnehmenden im randomisierten Datensatz innerhalb jeder Spalte; Bestätigung des Eignungskriteriums in Bezug auf die refraktäre Infektion anhand des letzten angewendeten CMV-Wirkstoffs.

<sup>c</sup> Letzte Transplantation.

<sup>d</sup> Prozentsatz basierend auf der Anzahl an Patienten innerhalb der jeweiligen Kategorie.

<sup>e</sup> Definition der Viruslast für die Analyse anhand der qPCR-Ergebnisse des zentralen Speziallabor für CMV-DNA im Plasma bei Studienbeginn als hoch ( $\geq 91.000$  I.E./ml), mittel ( $\geq 9.100$  und  $< 91.000$  I.E./ml) und niedrig ( $< 9.100$  I.E./ml).

<sup>f</sup> Bestätigung durch den Ausschuss für die Endpunktbeurteilung (Endpoint Adjudication Committee, EAC).

<sup>g</sup> Gleichzeitig bestehendes CMV-Syndrom und gewebeinvasive Erkrankung war möglich.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war eine bestätigte vollständige CMV-Virämie-Clearance (CMV-DNA-Konzentration im Plasma unterhalb der Nachweisgrenze [ $< \text{LLOQ}$ , lower limit of quantification], d. h.  $< 137$  I.E./ml) in Woche 8, unabhängig davon, ob eine der für die Studie zugewiesenen Therapien vor dem Ende der vorgesehenen 8 Behandlungswochen abgebrochen wurde. Wichtigster sekundärer Endpunkt war die vollständige CMV-Virämie-Clearance und eine Symptomkontrolle der CMV-Infektion in Woche 8 mit anhaltendem Behandlungseffekt bis Studienwoche 16. Die Symptomkontrolle der CMV-Infektion war als Abheilung oder Verbesserung der gewebeinvasiven Erkrankung oder des CMV-Syndroms bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Symptomatik bei Studienbeginn bzw. kein Auftreten neuer Symptome bei Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn asymptomatisch waren, definiert.

In Bezug auf den primären Endpunkt war LIVTENCITY der IAT überlegen (56 % vs. 24 %,  $p < 0,001$ ). In Bezug auf den wichtigsten sekundären Endpunkt erreichten 19 % der Patientinnen und Patienten unter LIVTENCITY im Vergleich zu 10 % unter der IAT sowohl ein vollständiges Abheilen der CMV-Virämie als auch eine Symptomkontrolle der CMV-Infektion ( $p = 0,013$ , siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Analyse des primären und des wichtigsten sekundären Endpunkts für die Wirksamkeit (randomisierter Datensatz) in Studie 303**

	<b>IAT (N = 117) n (%)</b>	<b>LIVTENCITY 400 mg zweimal täglich (N = 235) n (%)</b>
<b>Primärer Endpunkt: Vollständiges Abheilen der CMV-Virämie in Woche 8</b>		
Gesamt		
Responder	28 (24)	131 (56)
Bereinigte Differenz des Anteils an Respondern (95 %-KI) <sup>a</sup>		32,8 (22,8; 42,7)
p-Wert: bereinigt <sup>a</sup>		< 0,001
<b>Wichtigster sekundärer Endpunkt: Vollständiges Abheilen der CMV-Virämie und Symptomkontrolle der CMV-Infektion<sup>b</sup> in Woche 8 mit Anhalten des Effekts bis Woche 16<sup>b</sup></b>		
Gesamt		
Responder	12 (10)	44 (19)
Bereinigte Differenz des Anteils an Respondern (95 %-KI) <sup>a</sup>		9,45 (2,0; 16,9)
p-Wert: bereinigt <sup>a</sup>		0,013

KI = Konfidenzintervall, CMV = Cytomegalievirus, HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation (haematopoietic stem cell transplant), IAT = von der Prüfärztin/vom Prüfarzt verordnete CMV-Therapie (investigator assigned anti-CMV treatment), N = Anzahl Patientinnen und Patienten, SOT = Transplantation solider Organe (solid organ transplant)

<sup>a</sup> Für die Berechnung der bereinigten Differenz des Anteils an Respondern (Maribavir – IAT), des entsprechenden 95 %-KI und des p-Werts nach Bereinigung für die Art der Transplantation und den Ausgangswert für die CMV-DNA-Konzentration im Plasma wurde ein Ansatz mit Bildung des gewichteten Durchschnitts gemäß Cochran-Mantel-Haenszel gewählt.

<sup>b</sup> Die Kontrolle der Symptome der CMV-Infektion war als Abheilung oder Verbesserung der gewebeinvasiven Erkrankung oder des CMV-Syndroms bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Symptomatik bei Studienbeginn bzw. kein Auftreten neuer Symptome bei Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn asymptomatisch waren, definiert.

Der Behandlungseffekt war je nach Art der Transplantation, Altersgruppe und Vorliegen eines CMV-Syndroms/einer CMV-Erkrankung bei Studienbeginn gleichbleibend. LIVTENCITY war jedoch bei Teilnehmenden mit erhöhter CMV-DNA-Konzentration ( $\geq 50\,000$  I.E./ml) und Patientinnen und Patienten mit fehlender genotypischer Resistenz weniger wirksam (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Prozent Responder nach Untergruppen in Studie 303**

	<b>IAT (N = 117)</b>		<b>LIVTENCITY 400 mg zweimal täglich (N = 235)</b>	
	<b>n/N</b>	<b>%</b>	<b>n/N</b>	<b>%</b>
<b>Art der Transplantation</b>				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
<b>CMV-DNA-Viruslast bei Studienbeginn</b>				
Niedrig	21/85	25	95/153	62
Intermediär/hoch	7/32	22	36/82	44
<b>Genotypische Resistenz gegenüber anderen CMV-Therapien</b>				
Ja	15/70	21	76/121	63
Nein	10/33	30	42/96	44
<b>CMV-Syndrom/-Erkrankung bei Studienbeginn</b>				
Yes	1/8	13	10/21	48
No	27/109	25	121/214	57
<b>Altersgruppe</b>				
18 bis 44 Jahre	8/32	25	28/55	51
45 bis 64 Jahre	19/69	28	71/126	56
≥ 65 Jahre	1/16	6	32/54	59

CMV = Cytomegalievirus, DNA = Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid), HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation (haematopoietic stem cell transplant), SOT = Transplantation solider Organe (solid organ transplant)

### Rezidiv

Der sekundäre Endpunkt eines Rezidivs der CMV-Virämie wurde bei 57 % der Teilnehmenden in der Maribavir-Gruppe und 34 % der Teilnehmenden in der IAT-Gruppe berichtet. Von diesen kam es bei 18 % der Teilnehmenden in der Maribavir-Gruppe zu einem Rezidiv der CMV-Virämie während der Behandlung, im Vergleich zu 12 % in der IAT-Gruppe. Ein Rezidiv der CMV-Virämie während der Follow-up-Phase wurde bei 39 % der Teilnehmenden in der Maribavir-Gruppe und 22 % der Teilnehmenden in der IAT-Gruppe beobachtet.

Gesamt mortalität: Die Mortalität jeglicher Ursache wurde für die gesamte Studiendauer beurteilt. Ein vergleichbarer Prozentsatz von Teilnehmenden in den beiden Behandlungsgruppen verstarb während der Studie (LIVTENCITY 11 % [27/235], IAT 11 % [13/117]).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LIVTENCITY eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung einer Cytomegalievirus-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakologische Aktivität von Maribavir wird auf das ursprüngliche Arzneimittel zurückgeführt. Die Pharmakokinetik von Maribavir wurde nach peroraler Gabe an gesunde Teilnehmende und Transplantationspatientinnen und -patienten charakterisiert. Die Maribavir-Exposition stieg in einer annähernd dosisproportionalen Weise an. Bei gesunden Teilnehmenden lagen die geometrischen Mittelwerte im Steady-State der  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$ - und  $C_{trough}$ -Werte nach einer Maribavir-Dosierung von 400 mg zweimal täglich bei jeweils 101  $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$ , 16,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  und 2,89  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Die Maribavir-Exposition im Steady-State bei Transplantationsempfängerinnen und -empfängern nach zweimal täglicher peroraler Gabe von 400 mg basierend auf einer populationspharmakokinetischen

Analyse ist unten dargestellt. Der Steady-State wurde nach 2 Tagen erreicht, mit einem Akkumulationsverhältnis von 1,47 für die AUC und 1,37 für die  $C_{max}$ . Die intraindividuelle (< 22 %) und interindividuelle Variabilität (< 37 %) der PK-Parameter von Maribavir sind niedrig bis mittelhoch.

**Tabelle 6: Pharmakokinetische Eigenschaften von Maribavir bei Transplantationsempfängerinnen und -empfängern basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse**

GM des Parameters (%VK)	AUC <sub>0-tau</sub> µg*h/ml	C <sub>max</sub> µg/ml	C <sub>trough</sub> µg/ml
Maribavir 400 mg zweimal täglich	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)

GM = geometrischer Mittelwert, % VK = geometrischer Variationskoeffizient

### Resorption

Maribavir wurde rasch resorbiert mit einem Erreichen der maximalen Plasmakonzentration 1,0 bis 3,0 Stunden nach der Dosierung. Die Exposition gegenüber Maribavir wird durch ein Zerdrücken der Tablette, die Anwendung einer zerdrückten Tablette über eine nasogastrale (NG)/orogastrale Sonde oder die gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI), Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten (H<sub>2</sub>-Blocker) oder Antazida nicht beeinflusst.

### *Einfluss von Nahrung*

Bei gesunden Teilnehmenden führte die Einnahme von 400 mg Maribavir als Einzeldosis mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit zu keiner Veränderung der Gesamtexposition (AUC) und zu einer Verringerung der  $C_{max}$  von Maribavir um 28 %, die nicht als klinisch relevant angesehen wurde.

### Verteilung

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird das apparetive Verteilungsvolumen im Steady-State auf 24,9 l geschätzt.

*In vitro* werden im Konzentrationsbereich von 0,05–200 µg/ml 98,0 % des Maribavirs an menschliche Plasmaproteine gebunden. *Ex vivo* entsprach die Proteinbindung von Maribavir (98,5 % – 99,0 %) den *in vitro* gemessenen Daten, wobei keine offensichtlichen Unterschiede zwischen gesunden Teilnehmenden, Teilnehmenden mit (mittelschwerer) Leberfunktionsstörung oder (leichter, mittelschwerer oder schwerer) Nierenfunktionsstörungen, HIV-Patientinnen und -Patienten oder Transplantationspatientinnen und -patienten beobachtet wurden.

Maribavir könnte beim Menschen die Blut-Hirn-Schranke passieren. Es wird jedoch eine niedrige ZNS-Penetration im Vergleich zu den Plasmawerten erwartet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

*In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Maribavir ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und des organischen Kationentransporters 1 (organic cation transporter 1, OCT1) ist. Veränderungen von Maribavir-Konzentrationen im Plasma aufgrund einer Inhibition von P-gp/BCRP/OCT1 waren nicht klinisch relevant.

### Biotransformation

Maribavir wird vorwiegend über den Leberstoffwechsel durch CYP3A4 eliminiert (primärer Stoffwechselweg, metabolisierter Anteil schätzungsweise mindestens 35 %). Einen sekundären Anteil hat CYP1A2 (metabolisierter Anteil schätzungsweise nicht mehr als 25 %). Der Hauptmetabolit von Maribavir wird mittels N-Dealkylierung des Isopropylanteils gebildet und als pharmakologisch inaktiv betrachtet. Das Stoffwechselverhältnis für diesen Hauptmetaboliten im Plasma lag bei 0,15 zu 0,20. Verschiedene UGT-Enzyme, namentlich UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 und möglicherweise

UGT1A9, sind an der Glucuronidierung von Maribavir beim Menschen beteiligt. Der Anteil der Glucuronidierung an der Gesamt-Clearance von Maribavir ist gemäß *In-vitro*-Daten jedoch gering.

Basierend auf *In-vitro*-Studien wird der Metabolismus von Maribavir nicht über CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 oder UGT2B15 vermittelt.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Maribavir wird bei transplantierten Patientinnen und Patienten auf 4,3 Stunden und die orale Clearance auf 2,67 l/h geschätzt. Nach Anwendung einer peroralen Einzeldosis mit [<sup>14</sup>C]-Maribavir fanden sich etwa 61 % der Radioaktivität im Urin und etwa 14 % in den Fäzes wieder, hauptsächlich als Haupt- und inaktiver Metabolit. Die Ausscheidung von unverändertem Maribavir mit dem Urin ist minimal.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Nach einer Einzeldosis mit 400 mg Maribavir wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen einer leichten, mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (gemessene Kreatinin-Clearance zwischen 12 und 70 ml/min) auf die PK-Parameter von Maribavir insgesamt festgestellt. Der Unterschied zwischen den PK-Parametern bei Teilnehmenden mit leichter/mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung und Teilnehmenden mit normaler Nierenfunktion betrug < 9 %. Da Maribavir in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden wird, ist es unwahrscheinlich, dass es in entscheidender Weise durch eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt wird.

#### *Leberfunktionsstörung*

Nach einer Einzeldosis mit 200 mg Maribavir wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B, Wert von 7 bis 9) auf die PK-Parameter von Maribavir insgesamt oder ungebundenem Maribavir festgestellt. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen waren die AUC und C<sub>max</sub> bei Teilnehmenden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um jeweils 26 % bzw. 35 % höher. Es ist nicht bekannt, ob sich die Maribavir-Exposition bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöhen würde.

#### *Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Ethnizität und Gewicht*

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen hatten Alter (18–79 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Schwarze, Asiaten oder andere), Ethnizität (hispanisch/lateinamerikanisch oder nicht hispanisch/lateinamerikanisch) und Körpergewicht (36–141 kg) keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Maribavir.

#### *Art der Transplantation*

Die Art der Transplantation (HSCT vs. SOT), die verschiedenen Arten einer SOT (Leber, Lunge, Niere oder Herz) oder der Nachweis einer gastrointestinalen (GI) Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) hatten keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die PK von Maribavir.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Allgemein

Bei Ratten und Affen wurde eine regenerative Anämie und eine Hyperplasie der Schleimhautzellen im Verdauungstrakt, begleitet mit einer Dehydratation, festgestellt, die klinisch mit weichem bis flüssigem Stuhl und Elektrolytveränderungen (nur bei Affen) einhergingen. Bei Affen konnte kein NOAEL (no observed adverse effect level) festgelegt werden. Der Wert lag bei < 100 mg/kg/Tag, das heißt bei etwa 0,25 der humanen Exposition bei der empfohlenen therapeutischen Dosis

(recommended human dose, RHD). Bei Ratten lag der NOAEL bei 25 mg/kg/Tag. Dies entspricht einer Exposition des 0,05- bzw. 0,1-Fachen der humanen Exposition bei der RHD bei jeweils Männern und Frauen.

*In vitro* wurde für Maribavir keine Phototoxizität nachgewiesen. Das Phototoxizitätspotential beim Menschen wird somit als unwahrscheinlich betrachtet.

Maribavir wurde in geringer Konzentration im Plexus choroideus von Ratten sowie im Gehirn und Liquor von Affen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### Kanzerogenes Potenzial

Bei Ratten wurde bei einer Dosierung von bis zu 100 mg/kg/Tag kein kanzerogenes Potenzial nachgewiesen. Bei dieser Dosis entsprach die Exposition bei männlichen Tieren dem 0,2-Fachen und bei weiblichen Tieren dem 0,36-Fachen der humanen Exposition bei der RHD. Bei männlichen Mäusen wurde bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag eine nicht eindeutig nachgewiesene Erhöhung der Inzidenz von Hämangiomen, Hämangiosarkomen und kombinierten Hämangiomen/Hämangiosarkomen in mehreren Geweben gezeigt. Die Relevanz dieser Befunde im Hinblick auf eine Übertragung des Risikos auf den Menschen ist ungewiss, da bei weiblichen Mäusen oder Ratten nach 104-wöchiger Verabreichung keine Auswirkungen zu verzeichnen waren. Zudem wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen nach 13-wöchiger Verabreichung keine neoplastische proliferative Wirkung verzeichnet; die Untersuchungen auf Genotoxizität waren negativ und die Verabreichungsdauer beim Menschen ist in der Regel deutlich kürzer. Bei der nächstniedrigeren Dosis von 75 mg/kg/Tag, die in etwa der 0,35-fachen Exposition bei Männern und etwa der 0,25-fachen Exposition bei Frauen bei der RHD entspricht, wurden keine kanzerogenen Befunde nachgewiesen.

#### Mutagenese

Maribavir war weder im bakteriellen Rückmutationstest mutagen, noch im Knochenmark-Mikrokerntest klastogen. In Lymphomtests an Mäusen zeigte Maribavir bei fehlender Stoffwechselaktivierung ein mutagenes Potenzial. Bei Stoffwechselaktivierung waren die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig. Insgesamt lässt die vorhandene Evidenz darauf schließen, dass Maribavir kein genotoxisches Potential aufweist.

#### Reproduktion

##### *Fertilität*

In kombinierten Studien zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Ratten zeigte Maribavir keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität. Bei männlichen Ratten wurde bei Dosierungen von  $\geq 100$  mg/kg/Tag (was schätzungsweise weniger als der humanen Exposition bei der RHD entspricht) jedoch eine Verringerung der Lineargeschwindigkeit der Spermien beobachtet, die sich allerdings nicht auf die männliche Fertilität auswirkte.

##### Prä- und postnatale Entwicklung

In einer kombinierten Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Ratten war Maribavir nicht teratogen und wirkte sich bei Dosierungen von bis zu 400 mg/kg/Tag nicht auf das embryofetale Wachstum oder die embryofetale Entwicklung aus. Bei allen untersuchten Maribavir-Dosen, die auch für das Muttertier toxisch waren, wurde eine Verringerung der Anzahl lebensfähiger Feten aufgrund einer Zunahme vorzeitiger Resorptionen und von Postimplantationsverlusten beobachtet. Die niedrigste Dosis entsprach in etwa der Hälfte der humanen Exposition bei der RHD. In der Studie zur prä- und postnatalen Toxizität an Ratten wurden bei Maribavir-Dosen  $\geq 150$  mg/kg/Tag eine Verringerung des Überlebens der Nachkommen aufgrund einer mangelhaften Versorgung durch die Mutter und eine verringerte Körpergewichtszunahme in Verbindung mit einer Verzögerung der Entwicklungsmeilensteine (Ablösung der Ohrmuschel, Augenöffnung und Vorhautlösung) beobachtet. Bei 50 mg/kg/Tag war die postnatale Entwicklung nicht beeinträchtigt. Fertilität und Paarungsleistung

der F<sub>1</sub>-Generation und deren Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Trächtigkeit und lebende Nachkommen zu gebären wurden bis zu einer Dosis von 400 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.

Bei Kaninchen war Maribavir bei Dosen bis 100 mg/kg/Tag (etwa dem 0,45-Fachen der humanen Exposition bei der RHD) nicht teratogen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460(i))  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Macrogol (Polyethylenglykol) (E1521)  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Brillantblau-FCF-Aluminiumlack (EU) (E133)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Verschluss.

Packungsgrößen mit 28, 56 oder 112 (2 Flaschen mit je 56) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. November 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

LIVTENCITY 200 mg Filmtabletten  
Maribavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Maribavir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
112 Filmtabletten (2 Flaschen mit je 56)

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1672/001 28 Filmtabletten  
EU/1/22/1672/002 56 Filmtabletten  
EU/1/22/1672/003 112 Filmtabletten (2 Flaschen mit je 56)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

LIVTENCITY 200 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

LIVTENCITY 200 mg Filmtabletten  
Maribavir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Maribavir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1672/001 28 Filmtabletten  
EU/1/22/1672/002 56 Filmtabletten  
EU/1/22/1672/003 112 Filmtabletten (2 Flaschen mit je 56)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### LIVTENCITY 200 mg Filmtabletten Maribavir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist LIVTENCITY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von LIVTENCITY beachten?
3. Wie ist LIVTENCITY einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LIVTENCITY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist LIVTENCITY und wofür wird es angewendet?

LIVTENCITY ist ein antivirales Arzneimittel, das den Wirkstoff Maribavir enthält.

Es wird zur Behandlung von Erwachsenen nach einer Organ- oder Knochenmarktransplantation angewendet, die eine Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV) entwickelten, die nicht wieder abklang oder nach der Anwendung eines anderen antiviralen Arzneimittels erneut auftrat.

Das Zytomegalievirus tragen viele Menschen in sich, ohne Symptome zu entwickeln. Normalerweise verbleibt es im Körper, ohne diesen zu schädigen. Bei einem geschwächten Immunsystem nach einer Organ- oder Knochenmarktransplantation könnte jedoch ein höheres Risiko für eine Erkrankung durch CMV bestehen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von LIVTENCITY beachten?

##### LIVTENCITY darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - Ganciclovir (zur Behandlung einer CMV-Infektion)
  - Valganciclovir (zur Behandlung einer CMV-Infektion)

Wenn eine dieser Voraussetzungen auf Sie zutrifft, dürfen Sie nicht mit LIVTENCITY behandelt werden. Fragen Sie vor der Behandlung mit LIVTENCITY bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie LIVTENCITY einnehmen, wenn Sie bereits mit Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Everolimus behandelt werden (Arzneimittel zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen). Zusätzliche Blutuntersuchungen können erforderlich sein, um die Konzentrationen dieser Arzneimittel im Blut zu untersuchen. Hohe Konzentrationen dieser Arzneimittel können schwere Nebenwirkungen verursachen.

## **Kinder und Jugendliche**

LIVTENCITY ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, denn LIVTENCITY ist in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden.

## **Einnahme von LIVTENCITY zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Denn LIVTENCITY kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen, ebenso wie andere Arzneimittel die Wirkungsweise von LIVTENCITY beeinflussen können. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie informieren, ob die Anwendung anderer Arzneimittel zusammen mit LIVTENCITY sicher ist.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit LIVTENCITY einnehmen dürfen. Siehe Liste unter „LIVTENCITY darf nicht eingenommen werden“.

Informieren Sie auch Ihre Ärztin oder Ihren Arzt, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden, denn Ihre Ärztin oder Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Arzneimittel umstellen oder deren Dosis anpassen:

- Rifabutin, Rifampicin – gegen Tuberkulose (TB)- oder verwandte Infektionen
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Arzneimittel bei Depression und Schlafstörungen
- Statine wie Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin – Anwendung gewöhnlich bei Krampfanfällen (Epilepsie)
- Efavirenz, Etravirin, Nevirapin – zur Behandlung einer HIV-Infektion
- Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Suspension zum Einnehmen) – bei Sodbrennen oder Verdauungsstörungen durch zu viel Magensäure
- Famotidin – bei Sodbrennen oder Verdauungsstörungen durch zu viel Magensäure
- Digoxin – ein Herzmittel
- Clarithromycin – ein Antibiotikum
- Ketoconazol und Voriconazol – bei Pilzinfektionen
- Diltiazem – ein Herzmedikament
- Dextromethorphan – ein Hustensteller
- Warfarin – ein Gerinnungshemmer
- orale kontrazeptive Steroide – Verhütungsmittel
- Midazolam – ein Beruhigungsmittel

Sie können Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um eine Liste von Arzneimitteln bitten, die Wechselwirkungen mit LIVTENCITY haben können.

## **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Die Anwendung von LIVTENCITY während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da es in der Schwangerschaft nicht untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob LIVTENCITY Ihr ungeborenes Kind während der Schwangerschaft schädigt.

## **Stillzeit**

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, informieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt. Es wird nicht empfohlen, während der Anwendung von LIVTENCITY zu stillen, da nicht bekannt ist, ob LIVTENCITY in die Muttermilch übergehen kann und welche Auswirkungen dies auf Ihr Kind haben könnte.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

LIVTENCITY hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **LIVTENCITY enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist LIVTENCITY einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg zweimal täglich. Das heißt, dass Sie am Morgen zwei Tabletten LIVTENCITY mit je 200 mg und am Abend zwei weitere Tabletten mit je 200 mg einnehmen. Sie können LIVTENCITY mit oder ohne eine Mahlzeit einnehmen. Die Tablette kann als Ganzes oder zerdrückt eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von LIVTENCITY eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr von LIVTENCITY eingenommen haben als verordnet, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von LIVTENCITY vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme von LIVTENCITY versäumt haben und weniger als 3 Stunden bis zur nächsten geplanten Einnahme verbleiben, lassen Sie die ausgelassene Dosis aus und setzen Sie das Einnahmeschema wie geplant fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von LIVTENCITY abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von LIVTENCITY auch dann nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, wenn Sie sich besser fühlen. Die empfehlungsgemäße Einnahme von LIVTENCITY ist die beste Möglichkeit, die CMV-Infektion und/oder -Erkrankung zu kontrollieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

**Sehr häufig** (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Geschmacksveränderungen
- Übelkeit
- Durchfall

- Erbrechen
- Ermüdung

**Häufig** (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Erhöhte Blutwerte von Arzneimitteln, die angewendet werden, um eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern
- Bauchschmerzen
- Appetitverlust
- Kopfschmerz
- Gewichtsverlust

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist LIVTENCITY aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis/verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was LIVTENCITY enthält**

- Der Wirkstoff ist Maribavir. Eine Filmtablette enthält 200 mg Maribavir.
- Die sonstigen Bestandteile sind
- Tablettenkern
- Mikrokristalline Cellulose (E460(i)), Carboxymethylstärke-Natrium (siehe Abschnitt 2.), Magnesiumstearat (E470b)
- Filmüberzug
- Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol (d. h. Polyethylenglykol, E1521), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Brillantblau FCF Aluminiumlack (EU) (E133)

#### **Wie LIVTENCITY aussieht und Inhalt der Packung**

LIVTENCITY 200 mg Filmtabletten sind blaue, oval geformte, konvexe Tabletten mit der Prägung „SHP“ auf der einen und „620“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten sind in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (high-density polyethylene, HDPE) mit kindersicherem Verschluss mit entweder 28, 56 oder 112 (2 Flaschen mit je 56) Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.