

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIVTENCITY 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 200 mg maribaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sinine, ovaalne, kaksikkumer 15,5 mm suurune tablett, mille ühele küljele on pressitud „SHP“ ja teisele küljele „620“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

LIVTENCITY on näidustatud tsütomegaloviiruse infektsiooni ja/või haiguse raviks, mis on refraktaarsed (resistentsusega või ilma) ühe või mitme eelnenud ravi suhtes, sealhulgas gantsükloviir, valgantsükloviir, tsidofoviir või foskarnet täiskasvanud patsientidel, kellele on tehtud vereloome tüvirakkude siirdamine või elundi siirdamine.

Viirusvastaste ainete kasutamisel tuleb järgida kohalikke juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi LIVTENCITY'ga peab alustama arst, kes on kogunud elundi siirdamise või vereloome tüvirakkude siirdamise läbi teinud patsientide ravis.

Annustamine

LIVTENCITY soovitatav annus on 400 mg (kaks 200 mg tabletti) kaks korda ööpäevas, mille tulemuseks on ööpäevane annus 800 mg 8 nädala jooksul. Ravi kestust võib olla vaja individualiseerida vastavalt iga patsiendi kliinilistele näitajatele.

Koosmanustamine CYP3A indutseerijatega

LIVTENCITY manustamine koos tugevate tsütokroomi P450 3A (CYP3A) indutseerijate rifampitsiini, rifabutiini või hariliku naistepunaga ei ole soovitatav maribaviiri efektiivsuse võimaliku vähenemise tõttu.

Kui LIVTENCITY manustamist teiste tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt karbamasepiin, efavirens, fenobarbitaal ja fenütoiin) ei saa vältida, tuleb LIVTENCITY annust suurendada 1200 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Saamata jäänud annus

Patsiente tuleb juhendada, et kui nad jätaavad ühe LIVTENCITY annuse vahele ja järgmine annus tuleb võtta 3 tunni pärast, siis tuleb jätta võtmata jäänud annus vahele ja jätkata tavapärase ajakavaga. Patsiendid ei tohi oma järgmist annust kahekordistada ega ettenähtud annusest rohkem võtta.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine üle 65 aasta vanuste patsientide puhul ei ole vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja LIVTENCITY annust kohandada. LIVTENCITY manustamist lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidele, sealhulgas dialüüsi saavatele patsientidele, ei ole uuritud. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada, kuna maribaviiri seondumine plasmavalkudega on suur (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole vaja LIVTENCITY annust kohandada. LIVTENCITY manustamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidele ei ole uuritud. Ei ole teada, kas maribaviiri ekspositsioon raske maksakahjustusega patsientide puhul märkimisväärselt suureneb. Seetõttu soovitatakse olla ettevaatlik, kui LIVTENCITY't manustatakse raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Lapsed

LIVTENCITY ohutust ja efektiivsust alla 18 aasta vanuste patsientide puhul ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

LIVTENCITY on ette nähtud ainult suukaudseks kasutamiseks ja seda võib võtta koos toiduga või ilma. Õhukese polümeerikattega tableti võib võtta terve tabletina, purustatud tabletina või purustatud tabletina läbi nasogastraal- või orogastraaloru.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Manustamine koos gantsükloviiri või valgantsükloviiriga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Viroloogiline ebaõnnestumine ravi ajal ja retsidiiv pärast ravi

LIVTENCITY'ga ravi ajal ja pärast ravi võib esineda viroloogiline ebaõnnestumine. Viroloogiline retsidiiv ravijärgsel perioodil tekkis tavaliselt 4...8 nädala jooksul pärast ravi katkestamist. Mõned maribaviir pUL97 resistentsusega seotud asendused annavad ristresistentsuse gantsükloviiri ja valgantsükloviiri suhtes. Kui patsient ei reageeri ravile, siis tuleb jälgida tsütomegaloviiruse

(*cytomegalovirus*, CMV) DNA taset ja kontrollida resistentsusmutatsioone. Maribaviiri resistentsusmutatsioonide tuvastamisel tuleb ravi katkestada.

CMV haigus koos kesknärvisüsteemi haaratusega

LIVTENCITY't ei uuritud kesknärvisüsteemi CMV infektsiooniga patsientidel. Mittekliiniliste andmete põhjal eeldatakse, et maribaviiri kesknärvisüsteemi tungimine on plasmatasemetega võrreldes madal (lõik 5.2 ja 5.3). Seetõttu ei ole LIVTENCITY kesknärvisüsteemi CMV infektsioonide (nt meningoentsefaliidi) ravis eeldatavasti efektiivne.

Kasutamine koos immunosupressantidega

LIVTENCITY võib suurendada selliste immunosupressantide kontsentratsioone, mis on kitsaste terapeutilise piirväärtustega tsütokroom P450 (CYP)3A/P-gp substraadid (sealhulgas takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus ja everoliimus). Nende immunosupressantide plasmakontsentratsioone tuleb ravi ajal LIVTENCITY'ga sageli jälgida, eriti pärast ravi alustamist ja lõpetamist LIVTENCITY'ga ning annuseid tuleb vastavalt vajadusele kohandada (vt lõigud 4.5, 4.8 ja 5.2).

Kõrvaltoimete või terapeutilise efekti vähenemise risk ravimite koostoimete tõttu

LIVTENCITY ja teatud ravimite samaaegne kasutamine võib põhjustada teadaolevaid või potentsiaalselt märkimisväärseid ravimite koostoimeid, millest mõned võivad põhjustada:

- samaaegselt kasutatavate ravimite suuremast ekspositsioonist tulenevaid võimalikke kliiniliselt märkimisväärseid kõrvaltoimeid.
- LIVTENCITY terapeutilise toime vähenemist.

Nende teadaolevate või potentsiaalselt oluliste ravimite koostoimete vältimise või haldamise juhiseid, sealhulgas annustamissoovitusi, vt tabelist 1 (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju maribaviirile

Maribaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel ning ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad CYP3A-d, mõjutavad eeldatavasti maribaviiri kliirensit (vt lõik 5.2).

Malibaviiri ja CYP3A inhibiitorite koosmanustamine, võib põhjustada maribaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemise (vt lõik 5.2). Siiski ei ole annuse kohandamine vajalik kui maribaviiri manustatakse koos CYP3A inhibiitoritega.

Tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijate (nagu rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, efavirens ja harilik naistepuna) samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt märkimisväärselt maribaviiri plasmakontsentratsioone, mis võib vähendada efektiivsust. Seetõttu tuleks kaaluda alternatiivseid CYP3A indutseerimise potentsiaalita ravimeid. Maribaviiri manustamine koos tugevate tsütokroom P450 3A (CYP3A) indutseerijate rifampitsiini, rifabutiini või naistepunaga ei ole soovitatav.

Kui maribaviiri manustamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt karbamasepiin, efavirens, fenobarbitaal ja fenütoiin) ei saa vältida, siis tuleks maribaviiri annust suurendada 1200 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maribaviiri mõju teistele ravimitele

Maribaviiri manustamine koos valgantsükloviiri ja gantsükloviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Maribaviir võib antagoniseerida gantsükloviiri ja valgantsükloviiri viirusevastast toimet, inhibeerides inimese CMV UL97 seriini/treoniini kinaasi, mis on vajalik gantsükloviiri ja valgantsükloviiri aktiveerimiseks/fosforüülimiseks (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

Terapeutiliste kontsentratsioonide puhul ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid, kui maribaviiri manustatakse koos CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 ja 3A4 substraatidega; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; sapisoolade väljavoolu pumbaga (*bile salt export pump*, BSEP); mitmete ravimite ja toksiini ekstrusiooni valguga (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE)/2K; orgaaniliste anioonide transporteritega (*organic anion transporter*, OAT)1; orgaaniliste katioonide transporteritega (*organic cation transporter*, OCT)1 ja OCT2; orgaaniliste anioone transportivate polüpeptiididega (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1 ja OATP1B3 *in vitro* ja kliiniliste koostoime tulemuste põhjal (tabel 1 ja lõik 5.2).

Maribaviir on *in vitro* CYP1A2 ensüümi indutseerija. Puuduvad kliinilised andmed, mis välistaks koostoime riski CYP1A2 indutseerimise kaudu *in vivo*. Seetõttu tuleb vältida maribaviiri ja kitsa terapeutilise ulatusega CYP1A2 tundlike substraatide (nt tisanidiin ja teofülliin) samaaegset manustamist CYP1A2 substraatide efektiivsuse puudumise tõttu.

Maribaviiri koosmanustamine suurendas takroliimuse plasmakontsentratsiooni (vt tabel 1). Kui immunosupressante takroliimust, tsüklosporiini, everoliimust või siroliimust manustatakse koos maribaviiriga, tuleb immunosupressantide sisaldust sageli jälgida kogu ravi vältel maribaviiriga, eriti pärast ravi alustamist ja pärast selle lõpetamist ning vajadusel annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja tabel 1).

Maribaviir inhibeeris P-gp transporterit *in vitro* kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. Maribaviiriga koosmanustamine suurendas kliinilises uuringus digoksiini plasmakontsentratsioone (vt tabel 1). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui maribaviiri ja P-gp tundlike substraate (nt digoksiin, dabigatraan) manustatakse koos. Peab jälgima digoksiini kontsentratsiooni seerumis ja vajaduse korral võib osutada vajalikuks digoksiini annuse vähendamine (vt tabel 1).

Maribaviir inhibeeris BCRP transporterit *in vitro* kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. Seetõttu maribaviiri manustamine koos tundlike BCRP substraatidega, nagu näiteks rosuvastatiiniga, suurendab eeldatavasti nende ekspositsiooni ja toob kaasa soovimatuid toimeid.

In vitro inhibeerib maribaviir OAT3, mistõttu võivad OAT3 poolt transporditavate ravimite (nt tsiprofloksatsiin, imipenem ja tsilastatiin) plasmakontsentratsioonid suurened.

In vitro inhibeerib maribaviir MATE1. Puuduvad kliinilised andmed selle kohta, kas maribaviiri ja tundlike MATE1 substraatide (nt metformiin) koosmanustamine võib põhjustada kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Üldine teave

Kui maribaviiriga ravimise tõttu kohendatakse samaaegselt kasutatavate ravimite annuseid, peab annuseid uuesti kohandama pärast ravi lõpetamist maribaviiriga. Tabelis 1 on toodud kindlakstehtud või potentsiaalselt kliiniliselt olulised ravimite koostoimed. Kirjeldatud ravimite koostoimed põhinevad maribaviiriga läbiviidud uuringutel või on eeldatavad ravimite koostoimed, mis võivad maribaviiriga tekkida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 1. Koostoimed ja annustamissoovitused teiste ravimitega.

Ravim terapeutiliste valdkondade kaupa	Mõju geomeetrilisele keskmisele suhtele (90% CI) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitus koosmanustamiseks maribaviiriga
Happelisust vähendavad ravimid		
antatsiid (alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi suukaudne suspensioon) (20 ml üksikannus, maribaviiri 100 mg üksikannus)	↔ maribaviir AUC 0,89 (0,83, 0,96) C _{max} 0,84 (0,75, 0,94)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
famotidiin	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↔ maribaviir	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
pantoprasool	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↔ maribaviir	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
omeprasool	↔ maribaviir ↑ omeprasooli / 5-hüdroksüomeprasooli kontsentratsiooni suhe plasmas 1,71 (1,51, 1,92) 2 tundi peale annustamist (CYP2C19 inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Antiarütmikumid		
digoksiin (0,5 mg üksikannus, 400 mg kaks korda ööpäevas maribaviiri)	↔ digoksiin AUC 1,21 (1,10, 1,32) C _{max} 1,25 (1,13, 1,38) (P-gp inhibitsioon)	Olge ettevaatlik, kui maribaviiri ja digoksiini manustatakse koos. Jälgige digoksiini kontsentratsiooni seerumis. Tundlikke P-gp substraatide (nt digoksiin) annust võib olla vaja vähendada, kui seda manustatakse koos maribaviiriga.
Antibiootikumid		
klaritromütsiin	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ maribaviir (CYP3A inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Antikonvulsandid		
karbamasepiin fenobarbitaal fenütoiin	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ maribaviir (CYP3A induktsioon)	Soovitatakse maribaviiri annuse kohandamist 1200 mg-ni kaks korda ööpäevas, kui manustatakse koos nende antikonvulsantidega.
Seenevastased ravimid		
ketokonasool (400 mg üksikannus, maribaviiri 400 mg üksikannus)	↑ maribaviir AUC 1,53 (1,44, 1,63) C _{max} 1,10 (1,01, 1,19) (CYP3A ja P-gp inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
vorikonasool (200 mg kaks korda ööpäevas, maribaviiri 400 mg kaks korda ööpäevas)	Eeldatav: ↑ maribaviir (CYP3A inhibitsioon) ↔ vorikonasool AUC 0,93 (0,83, 1,05) C _{max} 1,00 (0,87, 1,15) (CYP2C19 inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim terapeutiliste valdkondade kaupa	Mõju geomeetrilisele keskmisele suhtele (90% CI) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitus koosmanustamiseks maribaviiriga
Antihüpertensiivsed ravimid		
diltiaseem	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ maribaviir (CYP3A inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Mükobakterite vastased ravimid		
rifabutiin	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ maribaviir (CYP3A induktsioon)	Maribaviiri ja rifabutiini koosmanustamine ei ole soovitatav maribaviiri efektiivsuse võimaliku vähenemise tõttu.
rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas, maribaviiri 400 mg kaks korda ööpäevas)	↓ maribaviir AUC 0,40 (0,36, 0,44) C _{max} 0,61 (0,52, 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14, 0,25) (CYP3A ja CYP1A2 induktsioon)	Maribaviiri ja rifampiini koosmanustamine ei ole soovitatav maribaviiri efektiivsuse võimaliku vähenemise tõttu.
Kõhavastased ained		
dekstrometorfaan (30 mg üksikannus, maribaviiri 400 mg kaks korda ööpäevas)	↔ dekstorfaan AUC 0,97 (0,94, 1,00) C _{max} 0,94 (0,88, 1,01) (CYP2D6 inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Kesknärvisüsteemi stimulandid		
Taimsed tooted		
Harilik naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ maribaviir (CYP3A induktsioon)	Maribaviiri ja hariliku naistepuna koosmanustamine ei ole soovitatav maribaviiri efektiivsuse võimaliku vähenemise tõttu.
HIV viiruse vastased ravimid		
Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid		
Efavirens Etraviriin Nevirapiin	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ maribaviir (CYP3A induktsioon)	Soovitatakse maribaviiri annuse kohandamist 1200 mg-ni kaks korda ööpäevas, kui manustatakse koos nende mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega.
Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid		
Tenofoviirdisoproksiil Tenofoviiralafenamiid Abakaviir Lamivudiin Emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↔ maribaviir ↔ nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Proteaasi inhibiitorid		
ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorid (atasanaviir, darunaviir, lopinaviir)	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ maribaviir (CYP3A inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Integraasi ahela ülekande inhibiitorid		
dolutegraviir	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↔ maribaviir ↔ dolutegraviir	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim terapeutiliste valdkondade kaupa	Mõju geomeetrilisele keskmisele suhtele (90% CI) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitus koosmanustamiseks maribaviiriga
HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid		
atorvastatiin fluvastatiin simvastatiin	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (BCRP inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
rosuvastatiin ^a	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ rosuvastatiin (BCRP inhibitsioon)	Patsienti tuleb hoolikalt jälgida rosuvastatiiniga seotud sündmuste, eriti müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkimise suhtes.
Immunosuppressandid		
tsüklosporiin ^a everoliimus ^a siroliimus ^a	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus (CYP3A/P-gp inhibitsioon)	Jälgige sageli tsüklosporiini, everoliimuse ja siroliimuse sisaldust, eriti pärast maribaviiriga ravi alustamist ja lõpetamist, ning kohandage annust vastavalt vajadusele.
takroliimus ^a	↑ takroliimus AUC 1,51 (1,39, 1,65) C _{max} 1,38 (1,20, 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41, 1,74) (CYP3A/P-gp inhibitsioon)	Jälgige sageli takroliimuse sisaldust, eriti pärast maribaviiriga ravi alustamist ja lõpetamist, ning kohandage annust vastavalt vajadusele.
Suukaudsed antikoagulandid		
varfariin (10 mg üksikannus, maribaviiri 400 mg kaks korda ööpäevas)	↔ S-varfariin AUC 1,01 (0,95, 1,07) (CYP2C9 inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid		
süsteemse toimega suukaudsed rasestumisvastased steroidid	Koostoimet ei ole uuritud. Eeldatav: ↔ suukaudsed rasestumisvastased steroidid (CYP3A inhibitsioon)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rahustid		
midasolaam (0,075 mg/kg üksikannus, maribaviiri 400 mg kaks korda ööpäevas seitsme päeva jooksu)	↔ midasolaam AUC 0,89 (0,79, 1,00) C _{max} 0,82 (0,70, 0,96)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

↑ = suurenemine, ↓ = vähenemine, ↔ = muutust pole

CI = usaldusvahemik

*AUC_{0-∞} üksikannuse korral, AUC₀₋₁₂ igapäevase annuse korral kaks korda ööpäevas.

Märkus: tabel ei ole ulatuslik, ent toob näiteid kliiniliselt olulistest koostoimetest.

^a Tutvuge vastava määramise teabega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed maribaviiri kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). LIVTENCITY't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Maribaviir ei mõjuta eeldatavasti süsteemselt toimivate suukaudsete rasestumisvastaste steroidide plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas maribaviir või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada LIVTENCITY'ga ravimise ajal.

Fertiilsus

LIVTENCITY'ga ei ole inimestel fertiilsusuuringuid läbi viidud. Kombineeritud viljakuse ja embrüofetaalse arengu uuringus ei täheldatud rottidel toimet fertiilsusele ega reproduktsioonivõimele, ent annuste puhul ≥ 100 mg/kg/ööpäevas täheldati siiski sperma sirgjoonelise kiiruse vähenemist (mis on hinnanguliselt < 1 kordne inimese ekspositsioon soovitatud annuse [*recommended human dose*, RHD]) korral. Mittekliinilistes uuringutes ei täheldatud rottidel ja ahvidel toimet ei isas- ega emasloomade reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toimed autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele

LIVTENCITY ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

3. faasi uuringus koguti kõrvaltoimeid ravifaasi ja jätkufaasi vältel kuni 20. uuringunädalani (vt lõik 5.1). LIVTENCITY keskmine ekspositsioon (SD) oli 48,6 (13,82) päeva ja maksimaalselt 60 päeva. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis tekkisid vähemalt 10% puhul LIVTENCITY rühmas, olid: maitsetundlikkuse häired (46%), iiveldus (21%), kõhulahtisus (19%), oksendamine (14%) ja väsimus (12%). Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (2%) ja iiveldus, kehakaalu vähenemine, väsimus, immunosupressantide sisalduse tõus ja oksendamine (kõik tekkisid $< 1\%$ puhul).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemide klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 2. LIVTENCITY'ga tuvastatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Maitsetundlikkuse häired*
	Sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
	Sage	Ülakõhu valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
	Sage	Vähenenud söögiisu
Uuringud	Sage	Immunosupressantid sisalduse tõus*, kehakaalu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

Maitsetundlikkuse häired

Maitsetundlikkuse häired (mis koosnevad teatatud eelistatud terminitest ageusia, düsgeusia, hüpogeusia ja maitsehäired) tekkisid 46% puhul LIVTENCITY'ga ravitud patsientidest. Need sündmused viisid harva LIVTENCITY kasutamise katkestamiseni (0,9%) ja enamiku patsientide puhul lahenesid patsientide ravil viibimise ajal (37%) või mediaanselt 7 päeva jooksul (Kaplani-Meieri hinnang, 95% CI: 4...8 päeva) pärast ravi katkestamist.

Immunosupressantide plasmakontsentratsiooni tõus

Immunosupressantide sisalduse tõus (mis koosneb eelistatud terminitest immunosupressantide sisalduse tõus ja ravimite sisalduse suurenemine) tekkis 9% LIVTENCITY'ga ravitud patsientidel. LIVTENCITY võib suurendada immunosupressantide kontsentratsioone, mis on kitsaste terapeutiliste vahemikega CYP3A ja/või P-gp substraadid (sealhulgas takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus ja everoliimus). (Vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringus 303 tekkis ühel LIVTENCITY'ga ravitud patsiendil ühekordse lisaannuse juhuslik üleannustamine 13. päeval (ööpäevane koguannus 1200 mg). Kõrvaltoimetest ei ole teatatud.

Uuringus 202 manustati 40 isikule 800 mg kaks korda ööpäevas ja 40 isikule 1200 mg kaks korda ööpäevas keskmiselt ligikaudu 90 päeva jooksul. Uuringus 203 manustati 40 isikule 800 mg kaks korda ööpäevas ja 39 isikule 1200 mg kaks korda ööpäevas maksimaalselt 177 päeva jooksul. Kummagi uuringu ohutusprofiilis ei olnud märkimisväärseid erinevusi võrreldes 400 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmaga uuringus 303, kus katsealused said maribaviiri maksimaalselt 60 päeva jooksul.

Teadaolevalt puudub maribaviirile spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete suhtes ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Maribaviiri suure plasmavalkude seonduvuse tõttu ei vähenda dialüüs tõenäoliselt märkimisväärselt maribaviiri plasmakontsentratsioone.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, otsese toimega viirusvastased ained, ATC-kood: J05AX10.

Toimemehhanism

Maribaviir on UL97 proteiinkinaasi konkureeriv inhibiitor. UL97 inhibeerimine tekib viiruse DNA replikatsiooni faasis, kui Maribaviir seondub UL97 seriini/treoniini kinaasiga ATP seondumiskohta ja takistab konkureerivalt sinna ATP seondumist. See ei mõjuta konkateemeri küpsemisprotsessi, kuid fosfotransferaasi inhibeerimise kaudu takistatakse CMV DNA replikatsiooni jaküpsemist, CMV DNA kapsideerumist ja CMV DNA tuumast väljumist.

Viirusevastane toime

Maribaviir inhibeeris inimese CMV replikatsiooni viiruse saagise vähenemise, DNA hübridisatsiooni ja viiruse lüüsilaukude arvu vähenemise analüüsid inimese kopsu fibroblasti rakuliinis (MRC-5), inimese embrüonaalsetes neerurakkudes (*human embryonic kidney*, HEK) ja inimese eesnaha fibroblastides (*human foreskin fibroblast*, MRHF). EC₅₀ väärtused jäid vahemikku 0,03 kuni 2,2 µM sõltuvalt rakuliinist ja analüüsi tulemusnäitajast. Maribaviiri viirusevastast toimet rakukultuuris on hinnatud ka CMV kliiniliste isolaatide suhtes. EC₅₀ mediaanväärtused olid 0,1 µM (n = 10, vahemik 0,03...0,13 µM) ja 0,28 µM (n = 10, vahemik 0,12...0,56 µM), kasutades vastavalt DNA hübridisatsiooni ja viiruse lüüsilaukude arvu vähenemise analüüsi. Inimese CMV glükoproteiini B nelja genotüübi vahel (N = 2, 1, 4 ja 1 vastavalt gB1, gB2, gB3 ja gB4 puhul) ei täheldatud EC₅₀ väärtustes märkimisväärset erinevust.

Kombineeritud viirusevastane toime

Kui maribaviiri testiti *in vitro* kombinatsioonis teiste viirusevastaste ühenditega, ilmnes tugev antagonism gantsükloviiriga.

Kombinatsioonis tsidofoviiri, foskarneti ja letermoviiriga antagonismi ei nähtud.

Viiruse resistentsus

Rakukultuuris

Maribaviir ei mõjuta UL54 kodeeritud DNA polümeraasi, mis teatud mutatsioonide esinemise korral annab resistentsuse gantsükloviiri/valgantsükloviiri, foskarneti ja/või tsidofoviiri suhtes. Geenil UL97 on tuvastatud mutatsioonid, mis annavad resistentsuse maribaviiri suhtes: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L ja Y617del. Need mutatsioonid annavad resistentsuse, mis ulatub 3,5-kordse kuni > 200-kordse EC₅₀ väärtuste suurenemiseni. UL27 geenivariandid (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC ja 301311del) andsid ainult kerge maribaviiri resistentsuse (< 5-kordse suurenemise EC₅₀ puhul), samas kui L335P andis kõrge maribaviiri resistentsuse.

Kliinilistes uuringutes

2. faasi uuringutes 202 ja 203, milles hinnati maribaviiri 279 vereloome tüvirakkude siirdamise (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) või elundisiirdamise (*solid organ transplant*, SOT) retsiptiendil, näitasid ravijärgsed pUL97 genotüüpiseerimise andmed Maribaviiriga ravi saaval 23 patsiendil 29 -st, et nad saavutasid algselt vireemia taandumise ja kogesid hiljem korduvat CMV infektsiooni. (17 patsienti mutatsioonidega T409M või H411Y ja 6 patsienti mutatsiooniga C480F). 25 patsiendil, kes ei andnud ravivastust > 14 päeva pikkusele ravile maribaviiriga, olid 9-l mutatsioonid T409M või H411Y ja 5 patsiendil oli mutatsioon C480F. Täiendav pUL27 genotüüpiseerimine viidi läbi 39 patsiendil uuringus 202 ja 43 patsiendil uuringus 203. Ainus resistentsusega seotud aminohappe asendus pUL27 puhul, mida ravieelselt ei tuvastatud, oli G344D. pUL27 ja pUL97 rekombinantide fenotüübiline analüüs näitas, et pUL97 mutatsioonid T409M, H411Y ja C480F andsid vastavalt 78-kordsed, 15-kordsed ja 224-kordsed suurenemised maribaviiri EC₅₀ puhul võrreldes metsiktüüpi tüvega, samas kui pUL27 mutatsioon G344D ei näidanud maribaviiri EC₅₀ puhul võrreldes metsiktüüpi tüvega mingit erinevust.

3. faasi uuringus 303 hinnati maribaviiri valgantsükloviiri/gantsükloviiri fenotüübilise resistentsusega patsientidel. Maribaviiriga ravitud patsientidel viidi läbi pUL97 ja pUL27 kodeerivate piirkondade DNA järjestuste analüüs 134 paardunud järjestuse puhul. Ravi käigus tekkinud pUL97 asendused F342Y (4,5-kordne), T409M (78-kordne), H411L/N/Y (vastavalt 69-, 9- ning 12-kordne), ja/või C480F (224-kordne) avastati 60 uuritaval ning seostati ravivastuse puudumisega (47 uuritaval oli ravi ebaõnnestunud ja 13 uuritaval olid haiguse ägenemised). Üks isik, kellel oli enne ravi algust pUL27 L193F asendus (2,6-kordselt vähenenud vastuvõtlikkus maribaviiri suhtes), ei vastanud esmasele tulemusnäitajale. Lisaks seostati ravivastuse puudumisega järgmisi mitmeid mutatsioone:

F342Y+T409M+H411N (78-kordne), C480F+H411L+H411Y (224-kordne), F342Y+H411Y (56-kordne), T409M+C480F (224-kordne) ja H411Y+C480F (224-kordne).

Ristresistentsus

Rakukultuuris ja kliinilistes uuringutes on täheldatud ristresistentsust maribaviiri ja gantsükloviiri/valgantsükloviiri (vGCV/GCV) vahel. Maribaviiri rühmas, Uuringu 303 3. faasis oli kokku 44 patsienti, kellel oli uurija poolt määratud ravist (*Investigator assigned treatment, IAT*) tingitud resistentsusega seotud asendused (*resistance associated substitutions, RAS*). Neist 24-l oli ravist tulenev C480F või F342Y RAS, mõlemad on ristresistentsed nii gantsükloviiri/valgantsükloviiri kui ka maribaviiri suhtes. Neist 24 patsiendist 1 (4%) saavutas esmase tulemusnäitaja. Kokku saavutas esmase tulemusnäitaja neist 44 patsiendist 8.

pUL97 vGCV/GCV resistentsusega seotud asendused F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L ja Y617del vähendavad vastuvõtlikkust maribaviiri suhtes > 4,5-kordselt. Teiste vGCV/GCV resistentsusradade ristresistentsust maribaviiri suhtes ei ole hinnatud. pUL54 DNA polümeraasi asendused, mis annavad resistentsuse vGCV/GCV, tsidofoviiri või foskarneti suhtes, jäid maribaviiri suhtes tundlikuks.

Asendused pUL97 F342Y ja C480F on maribaviiriga ravimise käigus tekkinud resistentsusega seotud asendused, mis annavad > 1,5-korda väiksema tundlikkuse vGCV/GCV suhtes, mis on fenotüübilise resistentsusega seotud langus vGCV/GCV suhtes. Selle ristresistentsuse kliinilist tähtsust vGCV/GCV suhtes nende asenduste osas ei ole kindlaks tehtud. Maribaviiri suhtes resistentne viirus jäi tundlikuks tsidofoviiri ja foskarneti suhtes. Lisaks puuduvad andmed, et pUL27 maribaviiri resistentsusega seotud asendusi oleks hinnatud vGCV/GCV, tsidofoviiri või foskarneti ristresistentsuse suhtes. Arvestades resistentsusega seotud asenduste puudumist nendele ravimitele, mis on pUL27 osas kaardistatud, siis eeldatavasti pole pUL27 maribaviiri asenduste puhul ristresistentsust.

Kliiniline efektiivsus

3. faasi, mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrolliga paremusuuringus (uuring SHP620-303) hinnati LIVTENCITY ravi efektiivsust ja ohutust võrreldes uurija poolt määratud (*investigator assigned treatment, IAT*) raviga 352 HSCT ja SOT retsiipiendi puhul, kellel olid CMV infektsioonid, mis ei allunud ravile gantsükloviiri, valgantsükloviiri, foskarneti või tsidofoviiriga, sealhulgas CMV infektsioonid, millel oli kinnitatud resistentsus ühe või enama CMV vastase ravimi suhtes või ilma selleta. Refraktaarne CMV infektsioon oli määratletud kui dokumenteeritud suutmatus saavutada CMV DNA taseme > 1 log₁₀ vähenemist täisveres või plasmas pärast 14 päeva pikkust või pikemat raviperioodi intravenoosse gantsükloviiriga / suukaudse valgantsükloviiriga, intravenoosse foskarnetiga või intravenoosse tsidofoviiriga. Seda määratlust kohaldati praegusele CMV infektsiooni ja kõige viimati manustatud CMV vastase aine suhtes.

Patsiendid stratifitseeriti siirdamistüübi (HSCT või SOT) ja sõeluuringu CMV DNA tasemete järgi ning randomiseeriti seejärel suhtega 2:1 saama LIVTENCITY't 400 mg kaks korda ööpäevas või IAT ravi (gantsükloviir, valgantsükloviir, foskarnet või tsidofoviir) 8 nädalase raviperioodi ja 12 nädalase jälgimisfaasi jooksul.

Uuringus osalejate keskmine vanus oli 53 aastat ja enamik katsealuseid olid mehed (61%), valged (76%) ja mitte hispaania või latiino päritolu (83%), kellel oli sarnane jaotus kahes ravirühmas. Ravielsesed haiguse tunnused on kokku võetud allolevas tabelis 3.

Tabel 3. Kokkuvõtte uuringus 303 osalenud uuringupopulatsiooni ravieelsetest haiguse tunnustest.

Näitaja^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg kaks korda ööpäevas (N = 235)
IAT ravi enne randomiseerimist, n (%)^b		
Gantsükloviir/valgantsükloviir	98 (84)	204 (87)
Foskarnet	18 (15)	27 (12)
Tsidofoviir	1 (1)	4 (2)
IAT ravi pärast randomiseerimist, n (%)		
Foskarnet	47 (41)	pole saadaval
Gantsükloviir/valgantsükloviir	56 (48)	pole saadaval
Tsidofoviir	6 (5)	pole saadaval
Foskarnet + gantsükloviir/valgantsükloviir	7 (6)	pole saadaval
Siirdamise tüüp, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Neer ^d	32 (46)	74 (52)
Kops ^d	22 (32)	40 (28)
Süda ^d	9 (13)	14 (10)
Mitmene ^d	5 (7)	5 (4)
Maks ^d	1 (1)	6 (4)
Kõhunääre ^d	0	2 (1)
Sooled ^d	0	1 (1)
CMV DNA tasemete kategooria, nagu on teatatud kesklabori andmetel, n (%)^e		
Kõrge	7 (6)	14 (6)
Keskmine	25 (21)	68 (29)
Madal	85 (73)	153 (65)
Ravieelne sümptomaatiline CMV infektsioon^f		
Ei	109 (93)	214 (91)
Jah ^f	8 (7)	21 (9)
CMV sündroom (ainult SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Kudede invasiivne haigus, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = tsütomegaloviirus, DNA = desoksüribonukleiinhape, HSCT = vereloome tüvirakkude siirdamine, IAT = uurija poolt määratud CMV vastane ravi, max = maksimum, min = miinimum, N = patsientide arv, SOT = elundi siirdamine.

^a Ravieelne oli määratletud kui viimane väärtus uuringuga määratud ravi esimese annuse kuupäeval või enne seda või kui randomiseerimise kuupäev patsientide jaoks, kes ei saanud uuringuga määratud ravi.

^b Protsendimäärad põhinevad iga veeru randomiseeritud kogumi isikute arvul. Kõige uuem CMV vastane aine, mida kasutatakse refraktaarsuse sobivuse kriteeriumite kinnitamiseks.

^c Kõige viimane siirdamine.

^d Protsendimäärad põhinevad patsientide arvul kategooria sees.

^e Viiruskoormus määratleti keskse erialase labori poolt ravieelse plasma CMV DNA qPCR analüüsi tulemuste põhjal kõrgeks ($\geq 91\,000$ RÜ/ml), keskmiseks ($\geq 9\,100$ ja $< 91\,000$ RÜ/ml) ja madalaks ($< 9\,100$ RÜ/ml).

^f Kinnitatud tulemusnäitajate hindamiskomisjoni (Endpoint Adjudication Committee, EAC) poolt.

^g Patsientidel võib olla CMV sündroom ja kudede invasiivne haigus.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kinnitatud CMV vireemia taandumine (plasma CMV DNA kontsentratsioon allpool kvantifitseerimise alumist piiri [*lower limit of quantification*, LLOQ]) ($< \text{LLOQ}$; s.t < 137 RÜ/ml) 8. nädalal sõltumata sellest, kas uuringuga määratud ravi katkestati enne ettenähtud 8 nädalase ravi lõppu. Peamine teisene tulemusnäitaja oli CMV vireemia taandumine ja CMV infektsiooni sümptomite kontroll 8. nädalal koos selle raviefekti säilitamisega kuni uuringu 16. nädalani. CMV infektsiooni sümptomite kontroll oli määratletud kudede invasiivse haiguse või CMV sündroomi lahenemise või paranemisena ravieelselt sümptomaatiliste patsientide puhul või uute sümptomite puudumisena patsientidel, kes olid ravieelselt asümptomaatilised.

Esmase tulemusnäitaja osas oli LIVTENCITY parem kui IAT rühm (vastavalt 56% vs 24%, $p < 0,001$). Peamise teisese tulemusnäitaja osas, 19% vs 10%, saavutati vastavalt nii CMV vireemia kliirensi kui ka CMV infektsiooni sümptomite kontroll LIVTENCITY ja IAT rühmas ($p = 0,013$) (vt tabel 4).

Tabel 4. Esmase ja peamise teisese efektiivsuse tulemusnäitaja analüüs (randomiseeritud kogum) uuringus 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg kaks korda ööpäevas (N = 235) n (%)
Esmane tulemusnäitaja: CMV vireemia taandumise vastus 8. nädalal		
Üldiselt		
Vastajad	28 (24)	131 (56)
Kohandatud erinevus vastajate proportsioonis (95% CI) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
p-väärtus: kohandatud ^a		< 0,001
Peamine teisene tulemusnäitaja: CMV vireemia kliirensi ja CMV infektsiooni sümptomite kontrolli saavutamine^b 8. nädalal koos säilitamisega kuni 16. nädalani^b		
Üldiselt		
Vastajad	12 (10)	44 (19)
Kohandatud erinevus vastajate proportsioonis (95% CI) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
p-väärtus: kohandatud ^a		0,013

CI = usaldusvahemik; CMV = tsütomegaloviirus; HSCT = vereloome tüvirakkude siirdamine; IAT = uurija poolt määratud CMV vastane ravi; N = patsientide arv; SOT = elundi siirdamine.

^a Cochran-Manteli-Haenszeli kaalutud keskmise lähenemist kasutati kohandatud erinevuse jaoks proportsioonis (maribaviir-IAT), vastava 95% CI jaoks ja p-väärtuse jaoks pärast kohandamist siirdamise tüübi jaoks ja ravieelse plasma CMV DNA kontsentratsiooni jaoks.

^b CMV infektsiooni sümptomite kontroll oli määratletud kudede invasiivse haiguse või CMV sündroomi lähenemise või paranemisenähtetel ravieelselt sümptomaatiliste patsientide puhul või uute sümptomite puudumisenähtetel patsientidel, kes olid ravieelselt asümptomaatilised.

Ravitoime oli siirdamise tüübi, vanuserühma ja ravieelselt CMV-sündroomi/haiguse esinemise lõikes ühtlane. Siiski oli LIVTENCITY vähem tõhus suurenenud CMV DNA tasemega ($\geq 50\,000$ IU/ml) ja genotüüpse resistentsuse puudumisega patsientide puhul (vt tabel 5).

Tabel 5. Uuringu 303 ravivastuste protsent alarühmade kaupa

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg kaks korda ööpäevas (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Siiriku liik				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
CMV DNA ravieelne viiruskoormus				
Madal	21/85	25	95/153	62
Keskmine/kõrge	7/32	22	36/82	44
Genotüüpne resistentsus teiste CMV-vastaste ainete suhtes				
Jah	14/69	20	76/121	63
Ei	11/34	32	42/96	44
Ravieelne CMV-sündroom / haigus				
Jah	1/8	13	10/21	48
Ei	27/109	25	121/214	57
Vanuserühm				

18 kuni 44 aastat	8/32	25	28/55	51
45 kuni 64 aastat	19/69	28	71/126	56
≥ 65 aastat	1/16	6	32/54	59

CMV = tsütomegaloviirus, DNA = desoksüribonukleiinhape, HSCT = vereloome tüvirakkude siirdamine, SOT = tahkete elundite siirdamine.

Taastekkimine

CMV vireemia taastekkimise teisesest tulemusnäitajast teatati 57%-l maribaviiri saanud patsientidest ja 34%-l IAT ravi saanud patsientidest. Ravi ajal esines CMV vireemia taastekkimist 18%-l maribaviiri rühmas võrreldes 12%-g IAT rühmas. CMV vireemia taastekkimist jälgimisfaasis täheldati 39%-l maribaviiri rühma patsientidest ja 22%-l IAT rühma patsientidest.

Üldine suremus: kõigist põhjustest tingitud suremust hinnati kogu uuringuperioodi jooksul. Sarnane protsendimäär isikuid igast ravirühmast suri katseuuringu ajal (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada LIVTENCITY'ga läbiviidud uuringute tulemused tsütomegaloviiruse infektsiooni raviks laste ühe või mitme alarühma kohta (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Maribaviiri farmakoloogiline aktiivsus on tuleneb lähteravimist. Maribaviiri farmakokineetikat on iseloomustatud pärast suukaudset manustamist tervetele isikutele ja siirdamispatientidele. Maribaviiri ekspositsioon suurenes ligikaudu proportsionaalselt annusega. Tervetel isikutel olid geomeetriselised keskmised AUC_{0-t} , C_{max} ja C_{trough} väärtused tasakaalukontsentratsiooni seisundis vastavalt 101 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 16,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja 2,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pärast maribaviiri 400 mg kaks korda ööpäevas suukaudset annust.

Järgnevalt on toodud maribaviiri tasakaalukontsentratsioon siiriku saajatel pärast 400 mg kaks korda ööpäevas suukaudset manustamist, mis põhineb populatsiooni farmakokineetika analüüsil. Tasakaalukontsentratsioon saavutati 2 päevaga, akumulatsiooni suhe AUC puhul 1,47 ja C_{max} puhul 1,37. Maribaviiri farmakokineetiliste parameetrite individuaalne varieeruvus (< 22%) ja isikutevaheline varieeruvus (< 37%) on madal kuni mõõdukas.

Tabel 6. Maribaviiri farmakokineetilised omadused siirikuga patsientidel, mis põhinevad alarühma farmakokineetika analüüsil

Parameeter GM (% CV)	AUC_{0-t} $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} $\mu\text{g}/\text{ml}$	C_{trough} $\mu\text{g}/\text{ml}$
Maribaviiri 400 mg kaks korda ööpäevas	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
GM: geomeetiline keskmine, % CV: geomeetiline variatsiooni koefitsient			

Imendumine

Maribaviir imendus kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon tekkis 1,0 kuni 3,0 tundi pärast annuse manustamist. Maribaviiri biosaadavust ei mõjuta tableti purustamine, purustatud tableti manustamine nasogastraal- (NG) / orogastraalsondi kaudu või samaaegne manustamine prootonpumba inhibiitoritega (PPI), histamiini H_2 retseptori antagonistide (H_2 blokaatorite) või antatsiididega.

Toidu mõju

Tervetel isikutel ei avaldanud maribaviiri ühekordse 400 mg annuse suukaudne manustamine koos rasva- ja kaloririkka toiduga statistiliselt märkimisväärset toimet üldisele ekspositsioonile (AUC) ja selle tulemusel vähenes maribaviiri C_{\max} 28% võrra, mida ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Jaotumine

Alarühma farmakokineetiliste analüüside põhjal on näiv tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala hinnanguliselt 24,9 l.

In vitro oli maribaviiri seundumine inimese plasmavalkudega 98,0% kontsentratsioonivahemikus 0,05...200 µg/ml. Maribaviiri *ex vivo* seundumine valkudega (98,5%...99,0%) oli kooskõlas *in vitro* andmetega, selget erinevust ei täheldatud tervete isikute, maksakahjustuse (mõõduka) või neerukahjustuse (kerge, mõõdukas või raske) isikute, inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV) patsientide või siirdamispatsientide vahel.

Maribaviir võib inimestel läbida hematoentsefaalbarjääri, kuid eeldatavasti on kesknärvisüsteemi tungimine plasma tasemetega võrreldes madal (vt lõik 4.4 ja 5.3).

In vitro andmed näitavad, et maribaviir on P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja orgaanilise katiooni transporteri 1 (OCT1) substraat. P-gp/BCRP/OCT1 inhibeerimisest tingitud muutused maribaviiri plasmakontsentratsioonis ei olnud kliiniliselt olulised.

Biotransformatsioon

Maribaviir elimineerub esmaselt maksa metabolismi teel CYP3A4 kaudu (esmise metaboolse raja metaboliseerunud fraktsioon on hinnanguliselt vähemalt 35%), sekundaarselt CYP1A2 kaudu (fraktsioon metaboliseerub hinnanguliselt mitte rohkem kui 25%). Maribaviiri peamine metaboliit moodustub isopropüülrühma N-dealküleerimisel ja seda peetakse farmakoloogiliselt inaktiivseks. Selle peamise metaboliidi metaboolne suhe plasmas oli 0,15...0,20. Inimestel osaleb maribaviiri glükuronidatsioonis mitu UGT ensüümi, nimelt UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 ja võimalik, et ka UGT1A9, ent glükuronidatsiooni panus maribaviiri üldisesse kliirensisse on *in vitro* andmete tuginedes siiski väike.

In vitro uuringute põhjal ei ole maribaviiri metabolismi vahendanud CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 või UGT2B15.

Eliminatsioon

Maribaviiri eliminatsiooni poolväärtusaeg ja suukaudne kliirens on siirdamispatsientide puhul vastavalt hinnanguliselt 4,3 tundi ja 2,67 l/h. Pärast [¹⁴C]-maribaviiri ühekordset suukaudset manustamist leiti ligikaudu 61% ja 14% radioaktiivsusest vastavalt uriinis ja väljaheites, peamiselt peamise ja inaktiivse metaboliidina. Maribaviiri muutumatul kujul eritumine uriiniga on minimaalne.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Pärast 400 mg maribaviiri ühekordset manustamist ei täheldatud kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse (mõõdetud kreatiini kliirens vahemikus 12 kuni 70 ml/min) kliiniliselt märkimisväärset mõju maribaviiri farmakokineetika üldparameetritele. Maribaviiri farmakokineetika parameetrite erinevus kerge/mõõduka või raske neerukahjustusega ja normaalse neerufunktsiooniga isikute vahel oli < 9%. Kuna maribaviir seondub suurel määral plasmavalkudega, siis on ebatõenäoline, et maribaviiri erituks märkimisväärselt hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi käigus.

Maksakahjustus

Pärast 200 mg maribaviiri ühekordse annuse manustamist ei täheldatud mõõduka maksakahjustuse (Childi-Pugh' klass B, skoor 7...9) kliiniliselt märkimisväärset mõju maribaviiri üldistele ega seondumata farmakokineetika parameetritele. Tervete kontrollisikutega võrreldes olid AUC ja C_{max} mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt 26% ja 35% kõrgemad. Ei ole teada, kas maribaviiri ekspositsioon raske maksakahjustusega patsientide puhul suureneb.

Vanus, sugu, rass, rahvus ja kaal

Vanus (18...79 aastat), sugu, rass (europiidne, mustanahaline, aasia või muud), etniline kuuluvus (hispaania/latiino või mitte hispaania/latiino päritolu) ja kehakaal (36 kuni 141 kg) ei avaldanud maribaviiri farmakokineetikale kliiniliselt märkimisväärset mõju, mis tugines alarühma farmakokineetika analüüsile.

Siirdamise tüübid

Siirdamistüüp (HSCT vs SOT) või SOT tüüp (maks, kops, neer või süda) või gastrointestinaalse (GI) siirik – peremees - vastu reaktsiooni (*graft-versus host disease*, GvHD) esinemine ei oma maribaviiri farmakokineetikale kliiniliselt märkimisväärset mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldiselt

Täheldati regeneratiivset aneemiat ja limaskestarakkude hüperplaasiat sooletraktis, mida täheldati rottidel ja ahvidel koos dehüdratsiooniga, koos kliinilisel vaatlusel pehme kuni vedela väljaheite ja elektrolüütide muutustega (ainult ahvidel). Ahvidel ei tuvastatud täheldatud kõrvaltoimete taset (*no observed adverse effect level*, NOAEL) ja see oli < 100 mg/kg/ööpäevas, mis on ligikaudu 0,25 inimese ekspositsioonist inimesele soovitatud annuse puhul (*recommended human dose*, RHD). Rottidel oli NOAEL 25 mg/kg/ööpäevas, kusjuures ekspositsioonid olid isaste ja emaste puhul vastavalt 0,05 ja 0,1 korda suuremad kui inimestel ekspositsioonist RHD puhul.

Maribaviir ei näidanud *in vitro* fototoksilisust, seetõttu peetakse fototoksilisuse potentsiaali inimeste puhul ebatõenäoliseks.

Maribaviiri tuvastati madalal tasemel rottide koroidpõimikus ning ahvide aju jatserebrospinaalvedelikus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kartsinogeensus

Rottidel ei tuvastatud kartsinogeenset potentsiaali kuni annuseni 100 mg/kg/ööpäevas, mille puhul ekspositsioonid olid isaste ja emaste puhul vastavalt 0,2 ja 0,36 korda suuremad inimese ekspositsioonist RHD puhul. Isastel hiirtel on hemangioomi, hemangiosarkoomi ja kombineeritud hemangioomi/hemangiosarkoomi esinemissageduse ebaselge tõus mitmes koes annusega 150 mg/kg/ööpäevas, mille tõlgendus inimeste riski seisukohast ei ole kindel, arvestades toime puudumist emaste hiirte või rottide puhul pärast 104 nädala pikkust manustamist, neoplastiliste proliferatiivsete mõjude puudumist isastel ja emastel hiirtel pärast 13 nädala pikkust manustamist, negatiivset genotoksilisuse paketti ja manustamise kestuse erinevust inimeste puhul. Järgmise väiksema annuse puhul 75 mg/kg/ööpäevas ei olnud kartsinogeenseid leide, mis on isastel ja emastel vastavalt ligikaudu 0,35 ja 0,25 korda inimese ekspositsioonist RHD puhul.

Mutageensus

Maribaviir ei olnud mutageenne bakteriaalse mutatsiooni analüüsis ega klastogeenne luuüdi mikrotooma analüüsis. Hiire lümfoomianalüüsides näitas maribaviir metaboolse aktivatsiooni

puudumise korral mutageenset potentsiaali ja metaboolse aktivatsiooni olemasolu korral olid tulemused ebaselged. Üldiselt viitab tõendite kaal, et maribaviiril ei ole genotoksilist potentsiaali.

Sigimine

Fertiilsus

Rottidel tehtud kombineeritud fertiilsuse ja embrüofetaalse arengu uuringus ei olnud maribaviiril toimeid fertiilsusele. Ent isastel rottidel täheldati siiski sperma sirgjoonelise kiiruse vähenemist annuste puhul ≥ 100 mg/kg/ööpäevas (mis on hinnanguliselt väiksem inimese ekspositsioonist RHD puhul), ent sellel pole mingit mõju isaste fertiilsusele.

Sünnieelne ja sünnijärgne areng

Fertiilsuse ja embrüofetaalse arengu kombineeritud uuringus rottidel ei olnud maribaviir teratogeenne ega omanud toimet embrüofetaalsele kasvule ega arengule annuste korral kuni 400 mg/kg/ööpäevas. Emastel täheldati kõikide testitud maribaviiri annuste kasutamisel, mis olid emasloomale toksilised, elujõuliste loodete arvu vähenemist varase resorptsioonide suurenemise ja implantatsiooni järgsete kadude tõttu. Väikseim annus vastas ligikaudu poolele inimese ekspositsioonist RHD puhul. Rottidel läbi viidud sünnieelse ja sünnijärgse arengutoksilisuse uuringus täheldati maribaviiri annuste ≥ 150 mg/kg/ööpäevas kasutamisel poegade ellujäämise vähenemist ema halva hoolitsuse tõttu ja kehakaalu tõusu vähenemist, mis on seotud arenguetappide (kõrvalestade irdumine, silmade avanemine ja eesnaha eraldumine) viivitusega. Annus 50 mg/kg/ööpäevas ei mõjutanud sünnijärgset arengut. F₁ põlvkonna fertiilsust ja paaritumisvõimet ning nende võimet säilitada tiinust ja sünnitada elusaid järglasi ei mõjutanud annus kuni 400 mg/kg/ööpäevas.

Küülikute puhul ei olnud maribaviir teratogeenne annustega kuni 100 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 0,45 korda inimese ekspositsioon RHD puhul).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat (E470b)

Polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Polüetüleenglükool (E1521)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (EL) (E133)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid koos lastekindla korgiga.

Pakendi suurused on 28, 56 või 112 (2 pudelit, igas 56 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIVTENCITY 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
maribaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg maribaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

112 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pudelit, igas 56 tabletti)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne kasutamine

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1672/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1672/002 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1672/003 112 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pudelit, igas 56 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

LIVTENCITY 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL PAKENDIL

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIVTENCITY 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
maribaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg maribaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne kasutamine

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1672/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1672/002 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1672/003 112 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pudelit, igas 56 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

LIVTENCITY 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid maribaviir

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on LIVTENCITY ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LIVTENCITY võtmist
3. Kuidas LIVTENCITY't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LIVTENCITY't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on LIVTENCITY ja milleks seda kasutatakse

LIVTENCITY on viirusvastane ravim, mis sisaldab toimeainena maribaviiri.

See ravim on mõeldud täiskasvanutele, kellele on tehtud organi või luuüdi siirdamine ja kellel on arenenud tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon, mis ei ole kadunud või on tulnud tagasi pärast teise viirusevastase ravimi võtmist.

CMV on viirus, mis paljudel inimestel on ilma sümptomiteta ja tavaliselt lihtsalt püsib kehas ilma mingit kahju põhjustamata. Ent kui teie immuunsüsteem on pärast elundi või luuüdi siirdamist siiski nõrgenenud, võib teil olla suurem risk haigestumiseks CMV tõttu.

2. Mida on vaja teada enne LIVTENCITY võtmist

LIVTENCITY't ei tohi võtta

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate mõnda neist ravimitest:
 - gantsükloviiri (kasutatakse CMV infektsiooni raviks)
 - valgantsükloviiri (kasutatakse CMV infektsiooni raviks)

Teile ei tohiks LIVTENCITY't anda, kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, siis rääkige enne LIVTENCITY saamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või apteekriga enne LIVTENCITY võtmist, kui teid ravitakse tsüklosporiini, takroliimuse, siroliimuse, või everoliimusega (ravimid siiriku äratõukereaktsiooni ennetamiseks). Vajalikuks võivad osutuda täiendavad vereanalüüsid nende ravimite tasemete kontrollimiseks veres. Nende ravimite kõrge tase võib põhjustada tugevaid kõrvaltoimeid.

Lapsed ja noorukid

LIVTENCITY ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel põhjusel, et LIVTENCITY't ei ole selles vanuserühmas katsetatud.

Muud ravimid ja LIVTENCITY

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, sest LIVTENCITY võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teised ravimid võivad mõjutada LIVTENCITY toimet. Teie arst või apteeker ütleb teile, kas LIVTENCITY võtmine koos teiste ravimitega on ohutu.

On mõningaid ravimeid, mida te ei tohi koos LIVTENCITY'ga võtta. Vaadake loetelu jaotisest „LIVTENCITY't ei tohi võtta“.

Rääkige samuti oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest. See on vajalik, sest teie arst peab võib-olla teie ravimeid vahetama või teie ravimite annust muutma:

- rifabutiin, rifampitsiin – tuberkuloosi (TB) või sellega seotud infektsioonide korral
- harilik naistepuna (*Hypericum perforatum*) – ravimtaim depressiooni ja uneprobleemide korral
- statiinid, nagu näiteks atorvastatiin, fluvastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin, pravastatiin, pitavastatiin – kõrge kolesteroolitaseme korral
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin – enamasti krambihooegade või langetõve (epilepsia) korral
- efavirens, etraviriin, nevirapiin – kasutatakse HIV infektsiooni raviks
- antatsiid (alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi suukaudne suspensioon) – kõrvetiste või seedehäirete korral, mis on tingitud liigsest maohappesusest
- famotidiin – kõrvetiste või seedehäirete korral, mis on tingitud liigsest maohappesusest
- digoksiin – südameravim
- klaritromütsiin – antibiootikum
- ketokonasool ja vorikonasool – seeninfektsioonide raviks
- diltiaseem – südameravim
- dekstrometorfaan – köharavim
- varfariin – antikoagulant
- suukaudsed rasestumisvastased steroidid – sündimuskontrolli jaoks
- midasolaam–rahustina kasutamisel

Te võite küsida oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt ravimite loetelu, millel võib olla koostoime LIVTENCITY'ga.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. LIVTENCITY ei ole raseduse ajal soovitatav. Põhjuseks on, et seda ei ole raseduse ajal uuritud ja pole teada, kas LIVTENCITY kahjustab teie last raseduse ajal.

Imetamine

Kui te toidate last rinnaga või kavatsete toita rinnaga, siis rääkige sellest oma arstile enne selle ravimi võtmist. LIVTENCITY võtmise ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas LIVTENCITY võib sattuda teie rinnapiima ja kas see võib teie lapsele mõjuda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

LIVTENCITY ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

LIVTENCITY sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas LIVTENCITY't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Soovitav annus on 400 mg kaks korda ööpäevas. See tähendab, et te võtate kaks LIVTENCITY 200 mg tabletti hommikul ja veel kaks 200 mg tabletti õhtul. Te võite võtta seda ravimit kas koos toiduga või ilma, terve tabletina või purustatud tabletina.

Kui te võtate LIVTENCITY't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju LIVTENCITY't, siis öelge seda otsekohe oma arstile.

Kui te unustate LIVTENCITY't võtta

Kui te jätate ühe annuse vahele ja järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem, kui 3 tundi, siis jätke vahelejäänud annus võtmata ja jätkake tavapärasest annustamist. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate LIVTENCITY võtmise

Isegi kui te tunnete end paremini, ärge lõpetage LIVTENCITY võtmist ilma arstiga nõu pidamata. LIVTENCITY võtmine vastavalt soovitusetele, peaks andma teile parima võimaluse CMV infektsioonist ja/või haigusest vabanemiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10 hulgast):

- maitse muutused
- iiveldus
- kõhulahtisus
- oksendamine
- jõuetus (väsimus)

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10 hulgast):

- siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks kasutatavate ravimite suurenenud tase veres
- valu kõhus
- isu kaotus
- peavalu
- kaalukaotus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas LIVTENCITY't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida LIVTENCITY sisaldab

- Toimeaine on maribaviir. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg maribaviiri
- Teised koostisosad on
- Tableti sisu:
- Mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), naatriumtärklisglükolaat (vt lõik 2), magneesiumstearaat (E470b)
- Polümeerikate:
- Polüvinüülalkohol (E1203), polüetüleenglükool (E1521), titaandioksiid (E171), talk (E553b), briljantsinine FCF alumiiniumlakk (EL) (E133)

Kuidas LIVTENCITY välja näeb ja pakendi sisu

LIVTENCITY 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, ovaalsed, kaksikkumerad, mille ühele küljele on pressitud „SHP“ ja teisele küljele „620“.

Tabletid on pakendatud kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelitesse koos lastekindla korgiga, mis sisaldavad kas 28, 56 või 112 (2 pudelit, igas 56 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Takeda 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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.