

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIVTENCITY 200 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg maribaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sininen, ovaalin muotoinen, kupera 15,5 mm:n pituinen tabletti, johon on uurrettu toiselle puolelle merkintä ”SHP” ja toiselle puolelle merkintä ”620”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

LIVTENCITY on tarkoitettu sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektioiden ja/tai tautien hoitoon, jotka ovat olleet vaikeasti hoidettavia (resistenssin kanssa tai ilman) yhdellä tai useammalla aiemmalla hoidolla, mukaan lukien gantsikloviiri, valgansikloviiri, sidosfoviiri tai foskarneetti, aikuisille potilaille, jotka ovat saaneet hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) tai kiinteän elinsiirron (SOT).

Antiviraalisten aineiden asianmukaisessa käytössä on huomioitava viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

LIVTENCITY-hoidon aloittavalla lääkäriellä on oltava kokemusta sellaisten potilaiden hoidosta, joille on tehty kiinteän elimen siirto tai hematopoieettinen kantasolusiirto.

Annostus

LIVTENCITY-valmisteen suositusannos on 400 mg (kaksi 200 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa, jolloin vuorokausiannos on 800 mg, 8 viikon ajan. Hoidon kesto voidaan joutua määrittämään yksilöllisesti kunkin potilaan kliinisten ominaisuuksien perusteella.

Yhteiskäyttö CYP3A-induktorien kanssa

LIVTENCITY-valmisteen antaminen samanaikaisesti voimakkaiden sytokromi P450 3A (CYP3A) -induktorien rifampisiinin, rifabutiinin tai makikuisman kanssa ei ole suositeltavaa, sillä se voi heikentää maribaviirin tehoa.

Jos LIVTENCITY- valmisteen antamista samanaikaisesti muiden voimakkaiden tai kohtalaisen voimakkaiden CYP3A-induktorien (esim. karbamatsepiini, efavirensi, fenobarbitaali ja fenytoiini) ei

voida välttää, LIVTENCITY-annosta on lisättävä 1 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Annoksen unohtuminen

Potilaita on neuvottava, että jos he unohtavat ottaa LIVTENCITY-annoksen ja seuraavaan annokseen on alle 3 tuntia aikaa, heidän tulee jättää unohtunut annos ottamatta ja jatkaa lääkitystä normaalin annosaikataulun mukaisesti. Potilaat eivät saa ottaa seuraavaa annosta kaksinkertaisena tai ottaa lääkettä enemmän kuin on määrätty.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

LIVTENCITY-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. LIVTENCITY-valmisteen antamista ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD), mukaan lukien dialyysipotilaat. Dialyysipotilaiden annoksen muuttamisen ei odoteta olevan tarpeen, sillä maribaviiri sitoutuu tehokkaasti plasmaproteiineihin (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

LIVTENCITY-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä (Child-Pughin luokka A) tai keskivaikea (Child-Pughin luokka B) maksan vajaatoiminta. LIVTENCITY-valmisteen antamista ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C). Ei tiedetä, lisääntykö maribaviiri-altistus merkittävästi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun LIVTENCITY-valmistetta annetaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

LIVTENCITY-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

LIVTENCITY on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta, ja se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Kalvopäällysteinen tabletti voidaan ottaa kokonaisena tai murskattuna, tai murskattu tabletti voidaan antaa nenä-mahaletkun tai suu-mahaletkun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yhteiskäyttö gansikloviirin tai valgansikloviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Virologisen vasteen puuttuminen hoidon aikana ja uusiutuminen hoidon jälkeen

Virologisen vasteen puuttuminen voi ilmetä LIVTENCITY-hoidon aikana ja sen jälkeen. Virologinen relapsi ilmaantui hoidon jälkeisenä aikana yleensä 4–8 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta. Jotkin

maribaviirin pUL97-resistenssiin liittyvät substituutiot antavat ristiresistenssin ganskloviirille ja valganskloviirille. CMV DNA -pitoisuuksia on tarkkailtava ja resistenssiin liittyvät mutaatiot selvitettävä potilailta, jotka eivät vastaa hoitoon. Hoito on lopetettava, jos maribaviirin resistenssiin liittyviä mutaatioita havaitaan.

Keskushermostoon liittyvä CMV-tauti

LIVTENCITY-valmistetta ei ole tutkittu potilailta, joilla on keskushermoston CMV-infektio. Eiklinisten tietojen perusteella maribaviirin pääsyn keskushermostoon odotetaan olevan vähäistä verrattuna pitoisuuteen plasmassa (ks. kohdat 5.2 ja 5.3). Siksi LIVTENCITY-valmisteen ei odoteta tehoavan keskushermoston CMV-infektioihin (esim. meningoencefaliitti).

Käyttö immuunialpaajien kanssa

LIVTENCITY voi suurentaa sellaisten immuunialpaajien pitoisuutta, jotka ovat terapeuttiselta alueeltaan suppeita sytokromi P450 (CYP)3A/P-gp -substraatteja (mukaan lukien takrolimuusi, siklosporiini, sirolimuusi ja everolimuusi). Näiden immuunialpaajien pitoisuuksia plasmassa on tarkkailtava useasti koko LIVTENCITY-hoidon ajan, erityisesti LIVTENCITY-hoidon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen, ja annosta on säädettävä tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 5.2).

Lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista johtuva haittavaikutusriski tai hoitotehon heikentymisriski

LIVTENCITY-valmisteen käyttäminen samanaikaisesti tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa voi aiheuttaa tunnettuja tai mahdollisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, joista voi seurata:

- mahdollisesti kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia, jotka johtuvat suuremmasta altistumisesta samanaikaisille lääkevalmisteille.
- LIVTENCITY-valmisteen hoitotehon heikkeneminen.

Taulukossa 1 on annettu ohjeet näiden tunnettujen tai mahdollisesti merkittävien yhteisvaikutusten ehkäisyyn tai hallintaan, mukaan lukien annossuositukset (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus maribaviiriin

Maribaviiri metaboloituu ensisijaisesti CYP3A:n vaikutuksesta, ja CYP3A:ta indusoivien tai estävien lääkevalmisteiden odotetaan vaikuttavan maribaviirin puhdistumaan (ks. kohta 5.2).

Maribaviirin ja CYP3A:ta estävien lääkevalmisteiden samanaikaisesta antamisesta voi seurata maribaviirin pitoisuuden suureneminen plasmassa (ks. kohta 5.2). Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, kun maribaviiria annetaan samanaikaisesti CYP3A:n estäjien kanssa.

Voimakkaiden tai kohtalaisen CYP3A:n induktorien (esim. rifampisiini, rifabutiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, efavirensi ja mäkikuisma) samanaikaisen antamisen odotetaan pienentävän merkittävästi maribaviirin pitoisuutta plasmassa, mikä voi heikentää tehoa. Siksi on syytä harkita vaihtoehtoisia lääkevalmisteita, joilla ei ole CYP3A-induktiopotentiaalia. Maribaviirin antaminen samanaikaisesti voimakkaiden sytokromi P450 3A (CYP3A):n induktorien rifampisiinin, rifabutiinin tai mäkikuisman kanssa ei ole suositeltavaa.

Jos maribaviirin antamista samanaikaisesti muiden voimakkaiden tai kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n induktorien (esim. karbamatsepiini, efavirensi, fenobarbitaali ja fenytoiini) ei voida välttää, maribaviirin annos on lisättävä 1 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maribaviirin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Maribaviirin samanaikainen käyttö valgansikloviirin ja gansikloviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Maribaviiri voi antagonisoida gansikloviirin ja vangansikloviirin antiviraalisen vaikutuksen estämällä ihmisen CMV:n UL97-seriini-treoniinikinaasin, jota tarvitaan gansikloviirin ja vangansikloviirin aktivointiin/fosforylaatioon (ks. kohdat 4.3 ja 5.1).

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta terapeuttisilla pitoisuuksilla, kun maribaviiria annetaan samanaikaisesti seuraavien entsyymien ja kuljettajaproteiinien substraattien kanssa: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 ja 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; sappisuolapumppu (BSEP); monilääke- ja toksiiniekstruusioproteiini (MATE)/2K; orgaaniset anionikuljettajat (OAT)1; orgaaniset kationikuljettajat (OCT)1 ja OCT2; orgaaniset anioneja kuljettavat polypeptidit (OATP)1B1 ja OATP1B3. Tiedot perustuivat *in vitro* -tuloksiin ja klinisiä yhteisvaikutuksia koskeviin tuloksiin (taulukko 1 ja kohta 5.2).

Maribaviiri toimii CYP1A2-entsyymin induktorina *in vitro*. Saatavilla ei ole kliinistä tietoa CYP1A2:n induktion aiheuttaman yhteisvaikutusriskin poissulkemiseksi *in vivo*. Siksi maribaviirin samanaikaista antamista lääkkeiden kanssa, jotka ovat herkkiä CYP1A2:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen ikkuna (esim. titsanidiini ja teofylliini) tulisi välttää, sillä tämä voi johtaa CYP1A2:n substraattien tehon heikkenemiseen.

Maribaviirin samanaikainen antaminen lisäsi takrolimuusin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1). Kun immuunisalpaajia takrolimuusi, siklosporiini, sirolimuusi tai everolimuusi annetaan samanaikaisesti maribaviirin kanssa, immuunisalpaajapitoisuutta on tarkkailtava useasti koko maribaviiri-hoidon ajan, erityisesti maribaviiri-hoidon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen, ja annosta on säädettävä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Maribaviiri esti P-gp-kuljettajaproteiinia kliinisesti merkitsevillä pitoisuuksilla *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa maribaviirin samanaikainen antaminen lisäsi digoksiinin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1). Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun maribaviiria annetaan samanaikaisesti P-gp:n substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani) kanssa. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on tarkkailtava, ja digoksiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. taulukko 1).

Maribaviiri esti BCRP-kuljettajaproteiinia kliinisesti merkitsevillä pitoisuuksilla *in vitro*. Siksi maribaviirin antamisen samanaikaisesti herkkien BCRP:n substraattien, kuten rosuvastatiinin, kanssa odotetaan lisäävän altistusta niille ja aiheuttavan haittavaikutuksia.

Maribaviiri estää OAT3:a *in vitro*, minkä vuoksi OAT3:n kuljettamien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta (esim. siprofloksasiini, imipeneemi ja silastatiini).

Maribaviiri estää MATE1:tä *in vitro*. Saatavilla ei ole klinisiä tietoja siitä, voiko maribaviirin antaminen samanaikaisesti herkkien MATE1:n substraattien (esim. metformiini) kanssa johtaa kliinisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin.

Yleistä

Jos samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia muutetaan maribaviiri-hoidon vuoksi, annoksia on muutettava uudelleen maribaviiri-hoidon päätyttyä. Taulukossa 1 on lueteltu lääkevalmisteiden todetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset. Kuvatut lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset perustuvat maribaviirilla tehtyihin tutkimuksiin tai ovat lääkevalmisteiden ennustettuja yhteisvaikutuksia, joita voi ilmetä maribaviiri-hoidon yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan	Vaikutus geometriseen keskiarvosuhteeseen (90 %:n CI) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositus koskien yhteiskäyttöä maribaviirin kanssa
Happoja vähentävät aineet		
antasidi (alumiini- ja magnesiumhydroksidioraalisuspensio) (20 ml kerta-annos, maribaviiri 100 mg kerta-annos)	↔ maribaviiri AUC 0,89 (0,83, 0,96) C _{max} 0,84 (0,75, 0,94)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
famotidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ maribaviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
pantopratsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ maribaviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
omepratsoli	↔ maribaviiri ↑ omepratsolin/5-hydroksiomepratsolin pitoisuuksien suhde plasmassa 1,71 (1,51, 1,92) 2 tuntia annoksen jälkeen (CYP2C19:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rytmihäiriölääkkeet		
digoksiini (0,5 mg kerta-annos, maribaviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	↔ digoksiini AUC 1,21 (1,10, 1,32) C _{max} 1,25 (1,13, 1,38) (P-gp:n esto)	Noudata varovaisuutta, kun maribaviiria ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti. Tarkkaile seerumin digoksiinipitoisuuksia. Herkkien P-gp:n substraattien, kuten digoksiinin, annosta on ehkä pienennettävä, kun digoksiinia annetaan samanaikaisesti maribaviirin kanssa.
Antibiootit		
klaritromysiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↑ maribaviiri (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Kouristuslääkkeet		
karbamatsepiini fenobarbitaali fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↓ maribaviiri (CYP3A:n induktio)	Maribaviiriannos on suositeltavaa muuttaa 1 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun maribaviiria annetaan samanaikaisesti näiden kouristuslääkkeiden kanssa.
Sienilääkkeet		
ketokonatsoli (400 mg kerta-annos, maribaviiri 400 mg kerta-annos)	↑ maribaviiri AUC 1,53 (1,44, 1,63) C _{max} 1,10 (1,01, 1,19) (CYP3A:n ja P-gb:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan	Vaikutus geometriseen keskiarvosuhteeseen (90 %:n CI) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositus koskien yhteiskäyttöä maribaviirin kanssa
vorikonatsoli (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, maribaviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	Odotettavissa: ↑ maribaviiri (CYP3A:n esto) ↔ vorikonatsoli AUC 0,93 (0,83, 1,05) C _{max} 1,00 (0,87, 1,15) (CYP2C19:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Verenpainelääkkeet		
diltiatseemi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↑ maribaviiri (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Mykobakteerilääkkeet		
rifabutiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↓ maribaviiri (CYP3A:n induktio)	Maribaviirin ja rifabutiinin yhteiskäyttö ei ole suositeltavaa, sillä se voi heikentää maribaviirin tehoa.
rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa, maribaviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	↓ maribaviiri AUC 0,40 (0,36, 0,44) C _{max} 0,61 (0,52, 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14, 0,25) (CYP3A:n ja CYP1A2:n induktio)	Maribaviirin ja rifampiinin yhteiskäyttö ei ole suositeltavaa, sillä se voi heikentää maribaviirin tehoa.
Yskänärsytystä hillitsevät lääkkeet		
dekstrometorfaani (30 mg kerta-annos, maribaviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	↔ dekstrorfaani AUC 0,97 (0,94, 1,00) C _{max} 0,94 (0,88, 1,01) (CYP2D6:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskushermostoa stimuloivat lääkkeet		
Kasvirohdosvalmisteet		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↓ maribaviiri (CYP3A:n induktio)	Maribaviirin ja mäkikuisman yhteiskäyttö ei ole suositeltavaa, sillä se voi heikentää maribaviirin tehoa.
HIV:n antiviraaliset aineet		
Non-nukleosidääriset käänteiskopioijaentsyymien estäjät		
Efavirensi Etraviriini Nevirapiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↓ maribaviiri (CYP3A:n induktio)	Maribaviiriannos on suositeltavaa muuttaa 1 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun maribaviiria annetaan samanaikaisesti näiden nonnukleosidi-RT-estäjien kanssa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan	Vaikutus geometriseen keskiarvosuhteeseen (90 %:n CI) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositus koskien yhteiskäyttöä maribaviirin kanssa
Nukleosidijohdos-käänteiskopioijaentsyymien estäjät		
Tenofoviiridisoproksiili Tenofoviirialafenamidi Abakaviiri Lamivudiini Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ maribaviiri ↔ nukleosidijohdos-RT-estäjät	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Proteaasinestäjät		
ritonaviirilla tehostettavat proteaasin estäjät (atatsanaviiri, darunaviiri, lopinaviiri)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↑ maribaviiri (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Integraasinestäjät		
dolutegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ maribaviiri ↔ dolutegraviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
atorvastatiini fluvastatiini simvastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↑ HMG-CoA-reduktaasin estäjät (BCRP:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
rosuvastatiini ^a	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↑ rosuvastatiini (BCRP:n esto)	Potilasta on tarkkailtava huolellisesti rosuvastatiiniin liittyvien vaikutusten, erityisesti myopatian ja rhabdomyolyyisin, varalta.
Immuunialpaajat		
siklosporiini ^a everolimuusi ^a sirolimuusi ^a	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↑ siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi (CYP3A/P-gp:n esto)	Tarkkaile siklosporiini-, everolimuusi- ja sirolimuusipitoisuuksia useasti, erityisesti maribaviirin aloittamisen ja lopettamisen jälkeen, ja säädä annosta tarpeen mukaan.
takrolimuusi ^a	↑ takrolimuusi 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:n esto)	Tarkkaile takrolimuusipitoisuuksia useasti, erityisesti maribaviirin aloittamisen ja lopettamisen jälkeen, ja säädä annosta tarpeen mukaan.
Suun kautta otettavat antikoagulantit		
varfariini (10 mg kerta-annos, maribaviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	↔ S-varfariini AUC 1,01 (0,95, 1,07) (CYP2C9:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan	Vaikutus geometriseen keskiarvosuhteeseen (90 %:n CI) (todennäköinen vaikutusmekanismi)	Suositus koskien yhteiskäyttöä maribaviirin kanssa
Suun kautta otettavat ehkäisylääkkeet		
systeemisesti vaikuttavat suun kautta otettavat ehkäisysteroidit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ suun kautta otettavat ehkäisysteroidit (CYP3A:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rauhoittavat lääkkeet		
midatsolaami (0,075 mg/kg kerta-annos, maribaviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan)	↔ midatsolaami AUC 0,89 (0,79, 1,00) C _{max} 0,82 (0,70, 0,96)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

↑ = lisäys, ↓ = vähennys, ↔ = ei muutosta

CI = luottamusväli

*AUC_{0-∞} kerta-annokselle, AUC₀₋₁₂ kaksi kertaa vuorokaudessa otettavalle annokselle.

Huomautus: Taulukko ei ole kattava, vaan siinä annetaan esimerkkejä kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista.

^a Ks. asiaankuuluvat lääkemääräystiedot.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja maribaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3). LIVTENCITY-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Maribaviiriin ei odoteta vaikuttavan systeemisesti vaikuttavien suun kautta otettavien ehkäisysteroidien pitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.5).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö maribaviiri tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava LIVTENCITY-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

LIVTENCITY-valmistetta koskevia hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty ihmisillä. Rotilla toteutetussa yhdistetyssä hedelmällisyys- ja alkion-/sikiönkehitystutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen, mutta siittiöiden etenemisnopeuden alenemista havaittiin annoksen ollessa ≥ 100 mg/kg/vrk (minkä arvioidaan olevan < 1-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmisen suositusannoksella [RHD]). Rotilla ja apinoilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksia ei havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden sukupuolielimiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

LIVTENCITY-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittatapahtumatiedot kerättiin vaiheen 3 tutkimuksen hoitovaiheen sekä seurantavaiheen ajan viikon 20 loppuun saakka (ks. kohta 5.1). Keskimääräinen altistuma (SD) LIVTENCITY-valmisteelle oli 48,6 (13,82) vuorokautta, enimmillään 60 vuorokautta. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia, joita ilmeni LIVTENCITY-ryhmässä vähintään 10 %:lla tutkittavista, olivat: makuaistin häiriö (46 %), pahoinvointi (21 %), ripuli (19 %), oksentelu (14 %) ja väsymys (12 %). Yleisimmin raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat ripuli (2 %) sekä pahoinvointi, painon lasku, väsymys, immuunialpaajien pitoisuuden suureneminen ja oksentelu (ilmeni < 1 %:lla).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 2: LIVTENCITY-valmisteen yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Hermosto	Hyvin yleinen	Makuaistin häiriö*
	Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Yleinen	Ylävatsakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys
	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Tutkimukset	Yleinen	Immuunialpaajien pitoisuuden suureneminen*, painon lasku

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

Makuaistin häiriö

Makuaistin häiriöitä (yleisimpiä raportoituja termejä olivat makuaistin puute, makuhäiriö, makuaistin vajavuus ja makuaistin häiriö) ilmeni 46 %:lla LIVTENCITY-hoitoa saaneista potilaista. Nämä haittavaikutukset johtivat harvoin LIVTENCITY-valmisteen lopettamiseen (0,9 %), ja useimmilla potilailla ne hävisivät, kun potilaiden hoito jatkui (37 %), tai 7 päivän mediaanijan kuluessa (Kaplan-Meierin arvio, 95 %:n CI: 4–8 vuorokautta) hoidon lopettamisesta.

Immuunialpaajien pitoisuuden suureneminen plasmassa

Immuunialpaajien pitoisuuden suurenemista (yleisimpiä raportoituja termejä olivat immuunialpaajien pitoisuuden suureneminen ja lääkkeen pitoisuuden suureneminen) ilmeni 9 %:lla LIVTENCITY-hoitoa saaneista potilaista. LIVTENCITY voi nostaa sellaisten immuunialpaajien pitoisuutta, jotka ovat terapeuttiselta alueeltaan suppeita CYP3A:n ja/tai P-gp:n substraatteja (mukaan lukien takrolimuusi, siklosporiini, sirolimuusi ja everolimuusi). (Ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tutkimuksessa 303 ilmeni yhden ylimääräisen kerta-annoksen tahaton yliannostus yhdellä LIVTENCITY-hoitoa saaneella tutkittavalla päivänä 13 (vuorokausiannos yhteensä 1 200 mg). Haittavaikutuksia ei raportoitu.

Tutkimuksessa 202 altistettiin 40 tutkittavaa 800 mg:n annokselle kaksi kertaa vuorokaudessa ja 40 tutkittavaa 1 200 mg:n annokselle kaksi kertaa vuorokaudessa keskimäärin 90 vuorokauden ajan. Tutkimuksessa 203 altistettiin 40 tutkittavaa 800 mg:n annokselle kaksi kertaa vuorokaudessa ja 39 tutkittavaa 1 200 mg:n annokselle kaksi kertaa vuorokaudessa enimmillään 177 vuorokauden ajan. Kummassakaan tutkimuksessa turvallisuusprofiilissa ei ollut merkittäviä eroja verrattuna kaksi kertaa vuorokaudessa annettuun 400 mg:n annokseen tutkimuksessa 303, jossa tutkittavat saivat maribaviiria enimmillään 60 vuorokauden ajan.

Maribaviirille ei ole erityistä tunnettua vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa seurata potilasta haittavaikutusten varalta ja aloittaa asianmukainen oireenmukainen hoito. Koska maribaviiri sitoutuu tehokkaasti plasmaproteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti alenna merkittävästi maribaviirin pitoisuutta plasmassa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AX10.

Vaikutusmekanismi

Maribaviiri on UL97-proteiinikinaasin kilpaileva estäjä. UL97:n esto tapahtuu viruksen DNA:n replikaatiovaiheessa, jossa estetään UL97-seriini-treoniinikinaasia. Tämä tapahtuu estämällä kilpailevasti ATP:n sitoutumisen kinaasin ATP:tä sitovalle puolelle vaikuttamatta konkatemeerien kypsymisprosessiin, kumoamalla fosfotransferaasin välityksellä tapahtuvan CMV DNA:n replikaation ja kypsymisen, CMV DNA:n kapseloitumisen ja CMV DNA:n tumapoistuman.

Antiviraalinen aktiivisuus

Maribaviiri esti ihmisen CMV:n replikaation virustuottoreduktio-, DNA-hybridisaatio- ja plakkireduktiomäärityksissä ihmisen keuhkon fibroblastisolulinjassa (MRC-5), ihmisalkion munuaisessa (HEK) ja ihmisen esinahan fibroblastisoluiissa (MRHF). EC₅₀-arvojen vaihteluväli oli 0,03–2,2 µM solulinjan ja määrittelyn päätetapahtuman mukaan. Maribaviirin antiviraalinen aktiivisuus soluviljelmässä on arvioitu myös CMV:n kliinisiä isolaatteja vasten. EC₅₀-mediaaniarvot olivat DNA-hybridisaation osalta 0,1 µM (n = 10, vaihteluväli 0,03–0,13 µM) ja plakkireduktiomääritysten osalta 0,28 µM (n = 10, vaihteluväli 0,12–0,56 µM). EC₅₀-arvoissa ei havaittu merkittävää eroa ihmisen neljän CMV:n glykoproteiini B-genotyypin välillä (N = 2, 1, 4 ja 1 genotyypeille gB1, gB2, gB3 ja gB4).

Yhdistetty antiviraalinen aktiivisuus

Kun maribaviiria testattiin yhdessä muiden antiviraalisten yhdisteiden kanssa *in vitro*, gansikloviirin kanssa havaittiin voimakas antagonismi.

Antagonismia ei havaittu sidosoviiriin, foskarneetin ja letermoviiriin kanssa.

Virusresistenssi

Soluviljelmässä

Maribaviiri ei vaikuta UL54-koodattuun DNA-polymeraasiin, joka tiettyjen mutaatioiden muodostumisen yhteydessä antaa resistenssin gansikloviirille/valgansikloviirille, foskarneetille ja/tai sidofoviirille. Mutaatiot, jotka antavat resistenssin maribaviirille, on tunnistettu geenistä UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L ja Y617del. Nämä mutaatiot antavat resistenssin, joka ulottuu EC₅₀-arvojen 3,5-kertaisesta noususta > 200-kertaiseen nousuun. UL27-geenivariantit (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC ja 301311del) antoivat vain lievän maribaviiriresistenssin (EC₅₀-arvon < 5-kertainen nousu), kun taas L335P antoi voimakkaan maribaviiriresistenssin.

Kliinisissä lääketutkimuksissa

Vaiheen 2 tutkimuksessa 202 ja 203, joissa maribaviiria arvioitiin 279:llä HSCT- tai SOT-siirron vastaanottajalla, hoidon jälkeen kerätyt pUL97-genotyyppitystiedot 23:lta potilaalta niistä 29 potilaasta, jotka alun perin saavuttivat viremiapuhdistuman ja joilla CMV-infektio uusiutui myöhemmin maribaviirihoidon aikana, osoittivat, että 17 potilaalla oli T409M- tai H411Y-mutaatio ja 6 potilaalla C480F-mutaatio. Niistä 25 potilaasta, jotka eivät saaneet vastetta > 14 päivän maribaviirihoitoon, 9 potilaalla oli T409M- tai H411Y-mutaatio ja 5 potilaalla C480F-mutaatio. Ylimääräinen pUL27-genotyyppitys tehtiin 39 potilaalle tutkimuksessa 202 ja 43 potilaalle tutkimuksessa 203. Ainoa resistenssiin liittyvä pUL27:n aminohapposubstituutio, jota ei havaittu lähtötilanteessa, oli G344D. pUL27- ja pUL97-rekombinanttien fenotyyppinen analyysi osoitti, että pUL97:n mutaatiot T409M, H411Y ja C480F antoivat 78-kertaisen, 15-kertaisen ja 224-kertaisen suurenemisen maribaviirin EC₅₀-arvossa verrattuna villityypin kantaan, kun taas pUL27:n mutaatio G344D ei aiheuttanut eroa maribaviirin EC₅₀-arvoon verrattuna villityypin kantaan.

Vaiheen 3 tutkimuksessa 303, jossa maribaviiria arvioitiin potilailla, joilla oli fenotyyppinen resistenssi valgansikloviirille/gansikloviirille, suoritettiin DNA-sekvenssianalyysi pUL97:n ja pUL27:n kaikille koodialueille 134:lle maribaviirihoitoa saaneiden potilaiden parilliselle sekvenssille. Hoidosta johtuvat pUL97-substituutiot F342Y (4,5-kertainen), T409M (78-kertainen), H411L/N/Y (69-, 9-, ja 12-kertainen) ja/tai C480F (224-kertainen) havaittiin 60 tutkittavalla ja niihin liittyi hoitovasteen puuttuminen (47 tutkittavalla hoito epäonnistui ja 13 tutkittavalla kyse oli uusiutumisesta). Yksi tutkittava, jolla oli pUL27:n L193F-substituutio (2,6-kertaisesti alentunut alttius maribaviirille) lähtötilanteessa, ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaa. Lisäksi seuraavat useat mutaatiot liittyivät hoitovasteen puuttumiseen: F342Y+T409M+H411N (78-kertainen), C480F+H411L+H411Y (224-kertainen), F342Y+H411Y (56-kertainen), T409M+C480F (224-fold) ja H411Y+C480F (224-kertainen).

Ristiresistenssi

Maribaviirin ja gansikloviirin/valgansikloviirin (vGCV/GCV) välillä on havaittu ristiresistenssi soluviljelmässä ja kliinisissä tutkimuksissa. Vaiheen 3 tutkimuksessa 303, yhteensä 44 potilaalla maribaviirihaarassa oli hoidosta johtuvia resistenssiin liittyviä substituutioita (RAS) tutkijan määräämälle hoidolle (IAT). Näistä 24:llä oli hoidosta johtuva C480F tai F342Y RAS, molemmat ovat ristiresistenttejä sekä gansikloviirille/valgansikloviirille että maribaviirille. Näistä 24 potilaasta yksi (4 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman. Kaiken kaikkiaan vain kahdeksan näistä 44 potilaasta saavutti ensisijaisen päätetapahtuman.

pUL97:n vGCV-/GCV-resistenssiin liittyvät substituutiot F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L ja Y617del vähentävät herkkyttä maribaviirille > 4,5-kertaisesti. Muiden vGCV/GCV-resistenssipolkujen osalta ei ole arvioitu, liittykö niihin ristiresistenssi maribaviirille. pUL54:n DNA-polymeraasisubstituutiot, jotka antavat resistenssin vGCV:lle/GCV:lle, sidofoviirille tai foskarneetille, pysyivät alttiina maribaviirille.

pUL97:n F342Y- ja C480F-subsituutiot ovat maribaviirihoidosta johtuvia resistenssiin liittyviä substituutioita, jotka antavat > 1,5-kertaisesti alentuneen herkkyuden vGCV:lle/GCV:lle; tämä alentumakerroin liittyy fenotyyppiseen resistenssiin vGCV:lle/GCV:lle. Tämän vGCV:tä/GCV:tä koskevan ristiresistenssin kliinistä merkitystä ei ole määritelty. Maribaviirille resistentti virus pysyi herkkänä sidofoviirille ja foskarneetille. Lisäksi ei ole raportoitu pUL27:n maribaviiriresistenssiin liittyvien substituutioiden arvioinnista vGCV:tä/GCV:tä, sidofoviiria tai foskarneettia koskevan ristiresistenssin osalta. Kun otetaan huomioon resistenssiin liittyvien substituutioiden puuttuminen näiltä pUL27:ään kohdistuvilta lääkkeitä, pUL27:n maribaviirisubsituutioiden osalta ei odoteta ristiresistenssiä.

Kliininen teho

Vaiheen 3 satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa paremmuutta koskevassa monikeskustutkimuksessa (tutkimus SHP620-303) arvioitiin LIVTENCITY-hoidon tehoa ja turvallisuutta verrattuna tutkijan määräämään hoitoon (IAT) 352:lla HSCT- ja SOT-siirron saajalla, joilla CMV-infektiot olivat vaikeasti hoidettavia gansikloviirilla, valgansikloviirilla, foskarneetilla tai sidofoviirilla, mukaan lukien CMV-infektiot, joilla oli vahvistettu tai vahvistamaton resistenssi yhdelle tai useammalle CMV-lääkkeelle. Vaikeahoitoisen CMV-infektion määritelmänä oli dokumentoitu CMV DNA -pitoisuuden laskun ($> 1 \log_{10}$) saavuttamatta jääminen kokoveressä tai plasmassa vähintään 14 vuorokauden suonensisäisen gansikloviirihoidon / suun kautta otettavan valgansikloviirihoidon, suonensisäisen foskarneettihoidon tai suonensisäisen sidofoviirihoidon jälkeen. Tätä määritelmää sovellettiin käynnissä olevaan CMV-infektioon ja viimeksi annettuun CMV-lääkkeeseen.

Potilaat stratifioitiin elinsiirtotyyppin (HSCT tai SOT) ja seulonnan CMV DNA -pitoisuuksien mukaan ja satunnaistettiin sitten suhteessa 2:1 ryhmiin, jotka saivat 400 mg:n LIVTENCITY-annoksen kaksi kertaa vuorokaudessa tai IAT-hoitoa (gansikloviiri, valgansikloviiri, foskarneetti tai sidofoviiri) 8 viikon hoitojakson ajan, minkä jälkeen seurasi 12 viikon seurantavaihe.

Tutkittavien keski-ikä oli 53 vuotta, ja useimmat tutkittavat olivat miehiä (61 %), valkoihoisia (76 %) ja ei-latinalaisamerikkalaisia (83 %), ja jakaumat olivat tältä osin samankaltaiset kummassakin hoitohaarassa. Yhteenveto taudin ominaisuuksista lähtötilanteessa on taulukossa 3.

Taulukko 3: Yhteenvedo tutkimuksen 303 tutkimusjoukon taudin ominaisuuksista lähtötilanteessa

Ominaisuus ^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N = 235)
IAT-hoito ennen satunnaistamista, n (%)^b		
Gansikloviiri/valgansikloviiri	98 (84)	204 (87)
Foskarneetti	18 (15)	27 (12)
Sidofoviiri	1 (1)	4 (2)
IAT-hoito satunnaistamisen jälkeen, n (%)		
Foskarneetti	47 (41)	n/a
Gansikloviiri/valgansikloviiri	56 (48)	n/a
Sidofoviiri	6 (5)	n/a
Foskarneetti + gansikloviiri/valgansikloviiri	7 (6)	n/a
Elinsiirto, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Munuainen ^d	32 (46)	74 (52)
Keuhko ^d	22 (32)	40 (28)
Sydän ^d	9 (13)	14 (10)
Useita ^d	5 (7)	5 (4)
Maksa ^d	1 (1)	6 (4)
Haima ^d	0	2 (1)
Suoli ^d	0	1 (1)
Keskuslaboratorion raportoima CMV DNA - pitoisuusluokka, n (%)^e		
Suuri	7 (6)	14 (6)
Kohtalainen	25 (21)	68 (29)
Pieni	85 (73)	153 (65)
Oireinen CMV-infektio lähtötilanteessa^f		
Ei	109 (93)	214 (91)
Kyllä ^f	8 (7)	21 (9)
CMV-oireyhtymä (vain SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Kudosinvasiivinen tauti, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = sytomegalovirus, DNA = deoksiribonukleiinihappo, HSCT = hematopoieettinen kantasolusiirto, IAT = tutkimuslääkärin määräämä CMV-hoito, max = maksimi, min = minimi, N = potilaiden lukumäärä, SOT = kiinteä elinsiirto.

^a Lähtötilanteeksi määriteltiin viimeinen arvo ensimmäisen tutkimushoitoannoksen päivämääränä tai sitä ennen tai satunnaistamispäivämääränä potilailla, jotka eivät saaneet tutkimushoitoa.

^b Kunkin sarakkeen prosenttiluvut perustuvat tutkittavien lukumäärään satunnaistetussa tutkimusjoukossa. Uusin CMV-lääke, käytetään refraktoristen kelpoisuusehtojen vahvistamiseen.

^c Viimeisin elinsiirto.

^d Prosenttiosuudet perustuvat potilaiden lukumäärään kyseisessä luokassa.

^e Viruskuorma määriteltiin lähtötilanteen mukaista analyysiä varten keskuslaboratoriossa plasman CMV DNA qPCR -tulosten mukaan seuraavasti: suuri ($\geq 91\,000$ IU/ml), kohtalainen ($\geq 9\,100$ ja $< 91\,000$ IU/ml) ja pieni ($< 9\,100$ IU/ml).

^f Endpoint Adjudication Committee (EAC) vahvistama.

^g Potilaalla saattoi olla CMV-oireyhtymä ja kudosinvasiivinen tauti.

Tehon ensisijaisena päätetapahtumana oli vahvistettu CMV-viremiapuhdistuma (plasman CMV DNA -pitoisuus alle kvantifioinnin alarajan ($< \text{LLOQ}$ eli < 137 IU/ml)) viikolla 8 riippumatta siitä, lopetettiin kumpi tahansa tutkimushoito ennen määrätyn 8 viikon hoitoajan päättymistä. Keskeisenä toissijaisena päätetapahtumana oli CMV-viremiapuhdistuman ja CMV-infektion oireiden hallinnan saavuttaminen viikolla 8 ja tämän hoitovaikutuksen ylläpito viikkoon 16 asti. CMV-infektion oireiden hallinnaksi määriteltiin kudosinvasiivisen taudin tai CMV-oireyhtymän täydellinen tai osittainen

paraneminen potilailla, jotka olivat lähtötilanteessa oireisia, tai se, että uusia oireita ei ilmennyt potilailla, jotka olivat lähtötilanteessa oireettomia.

Ensisijaisen päätetapahtuman osalta LIVTENCITY oli parempi kuin IAT (56 % vs. 24 %, $p < 0,001$). Keskeisen toissijaisen päätetapahtuman osalta 19 % vs. 10 % saavutti sekä CMV-viremiapuhdistuman että CMV-infektion oireiden hallinnan ($p = 0,013$) (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Tehon ensisijaisen ja keskeisen toissijaisen päätetapahtuman analyysi (satunnaistettu joukko) tutkimuksessa 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N = 235) n (%)
Ensisijainen päätetapahtuma: CMV-viremiapuhdistumavaste viikolla 8		
Yleinen		
Hoitovasteen saaneet potilaat	28 (24)	131 (56)
Mukautettu ero hoitovasteen saaneiden osuudessa (95 %:n CI) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
p-arvo: mukautettu ^a		< 0,001
Keskeinen toissijainen päätetapahtuma: CMV-viremiapuhdistuman ja CMV-infektion oireiden hallinnan saavuttaminen^b viikolla 8, ylläpito viikkoon 16 asti^b		
Yleinen		
Hoitovasteen saaneet potilaat	12 (10)	44 (19)
Mukautettu ero hoitovasteen saaneiden osuudessa (95 %:n CI) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
p-arvo: mukautettu		0,013

CI = luottamusväli; CMV = sytomegalovirus; HSCT = hematopoieettinen kantasolusiirto; IAT = tutkijalääkärin määräämä CMV-hoito; N = potilaiden lukumäärä; SOT = kiinteä elinsiirto.

^a Cochran-Mantel-Haenszelin painotetun keskiarvon menetelmää käytettiin suhteellisen mukautetun eron (maribaviiri-IAT), vastaavan 95 %:n luottamusvälin ja p-arvon määrittämiseen, kun mukautus siirron tyypin ja lähtötilanteen plasman CMV DNA -pitoisuuden mukaan oli suoritettu.

^b CMV-infektion oireiden hallinnaksi määriteltiin kudosinvasiivisen taudin tai CMV-oireyhtymän täydellinen tai osittainen paraneminen potilailla, jotka olivat lähtötilanteessa oireisia, tai se, että uusia oireita ei ilmennyt potilailla, jotka olivat lähtötilanteessa oireettomia.

Hoidon teho oli johdonmukainen siirtotyyppin, ikäryhmän ja lähtötilanteen CMV-oireyhtymän/-sairauden esiintymän mukaan. LIVTENCITY-valmisteen teho oli kuitenkin heikompi tutkittavilla, joilla CMV DNA -pitoisuus oli koholla ($\geq 50\,000$ IU/ml) ja potilailla, joilla ei ollut genotyyppistä resistenssiä (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Hoitoon vastaavien potilaiden prosenttiosuus alaryhmän mukaan tutkimuksessa 303

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Elinsiirto				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
CMV DNA -viruskuorma lähtötilanteessa				
Pieni	21/85	25	95/153	62
Kohtalainen/suuri	7/32	22	36/82	44
Genotyyppinen resistenssi muille CMV-lääkkeille				
Kyllä	14/69	20	76/121	63
Ei	11/34	32	42/96	44
CMV-oireyhtymä/-sairaus lähtötilanteessa				
Kyllä	1/8	13	10/21	48
Ei	27/109	25	121/214	57
Ikäryhmä				
18–44 vuotta	8/32	25	28/55	51
45–64 vuotta	19/69	28	71/126	56
≥ 65 vuotta	1/16	6	32/54	59

CMV = sytomegalovirus, DNA = deoksiribonukleiinihappo, HSCT = hematopoiieettinen kantasolusiirto, SOT = kiinteä elinsiirto

Uusiutuminen

Toissijainen päätetapahtuma CMV-viremian uusiutuminen raportoitiin 57 %:lla maribaviirilla hoidetuista potilaista ja 34 %:lla IAT-hoidetuista potilaista. Näistä 18 %:lla maribaviiriryhmässä viremia uusiutui hoidon aikana, kun vastaava osuus oli 12 % IAT-ryhmässä. Viremian uusiutuminen seurannan aikana todettiin 39 %:lla maribaviiriryhmän potilaista ja 22 %:lla IAT-ryhmän potilaista.

Kokonaiskuolleisuus: Kaikista syistä johtuva kuolleisuus arvioitiin koko tutkimusjaksolta. Yhtäläinen prosenttiosuus kummastakin hoitoryhmästä kuoli tutkimuksen aikana (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset LIVTENCITY-valmisteen käytöstä sytomegalovirusinfektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Maribaviirin farmakologinen aktiivisuus johtuu kantavalmisteesta. Maribaviirin farmakokinetiikka on selvitetty antamalla valmistetta suun kautta terveille tutkittaville ja elinsiirtopotilaille.

Maribaviirialtistus suureni suunnilleen samassa suhteessa annoksen kanssa. Terveillä tutkittavilla geometriset keskimääräiset vakaan tilan AUC_{0-t}, C_{max}- ja C_{trough}-arvot olivat 101 µg*h/ml, 16,4 µg/ml ja 2,89 µg/ml, kun maribaviiria annettiin 400 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Alla on eritelty populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuva maribaviirin vakaan tilan altistus elinsiirtopotilailla, jotka saavat maribaviiria 400 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Vakaa tila saavutettiin 2 vuorokaudessa, ja akkumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 1,47 ja $C_{\max}$ -arvon osalta 1,37. Maribaviirin farmakokineettisten parametrien vaihtelu tutkittavan sisällä (< 22 %) ja tutkittavien välillä (< 37 %) on vähäistä tai kohtalaista.

Taulukko 6: Maribaviirin farmakokinetiikka elinsiirtopotilailla populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella

Parametri GM (CV %)	AUC_{0-τ} $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	$C_{\max}$ $\mu\text{g}/\text{ml}$	C_{trough} $\mu\text{g}/\text{ml}$
Maribaviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
GM = geometrinen keskiarvo, CV % = geometrinen variaatiokerroin			

Imeytyminen

Maribaviiri imeytyi nopeasti, ja huippupitoisuuden plasmassa saavutettiin 1,0–3,0 tunnin kuluttua annoksesta. Maribaviirialtistukseen eivät vaikuta tabletin murskaaminen, murskatun tabletin antaminen nenä-mahaletkun/suu-mahaletkun kautta eikä protonipumpun estäjien (PPI), histamiinin H_2 -reseptoriantagonistien (H_2 -salpaajien) tai antasidien samanaikainen antaminen.

Ruoan vaikutus

Terveillä tutkittavilla 400 mg:n kerta-annos maribaviiria suun kautta runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian yhteydessä ei vaikuttanut kokonaisaltistukseen (AUC), ja maribaviirin $C_{\max}$ -arvo laski 28 %, mitä ei pidetty kliinisesti merkitsevänä.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on arviolta 24,9 l.

Maribaviirin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin oli 98,0 % pitoisuusalueella 0,05–200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ *in vitro*. Maribaviirin sitoutuminen proteiineihin (98,5–99,0 %) *ex vivo* oli yhdenmukainen *in vitro* -tietojen kanssa, eikä ilmeisiä eroja havaittu terveiden tutkittavien, maksan (keskivaikea) tai munuaisten (lievä, keskivaikea tai vaikea) vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, HIV-potilaiden tai elinsiirtopotilaiden välillä.

Maribaviiri voi läpäistä ihmisillä veri-aivoesteen, mutta keskushermostoon pääsyn odotetaan olevan vähäistä verrattuna pitoisuuteen plasmassa (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että maribaviiri on P-glykoproteiinin (P-gp), rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) ja orgaanisen kationikuljettaja 1:n (OCT1) kuljettajien substraatti. P-gp:n/BCRP:n/OCT1:n inhibitio ei aiheuttanut kliinisesti merkityksellisiä muutoksia maribaviirin pitoisuuteen plasmassa.

Biotransformaatio

Maribaviiri eliminoiduu ensisijaisesti maksa-aineenvaihdunnan kautta CYP3A4:n vaikutuksesta (ensisijainen metaboloitumisreitti; metaboloituvan fraktion arvioidaan olevan vähintään 35 %) ja toissijaisesti CYP1A2:n vaikutuksesta (metaboloituvan fraktion arvioidaan olevan enintään 25 %). Maribaviirin päämetaboliitti muodostuu isopropyylipuoliskon N-dealkylaatioreaktiossa, ja se katsotaan farmakologisesti inaktiiviseksi. Tämän päämetaboliitin metaboliasuhde plasmassa oli 0,15–0,20. Maribaviirin glukuronidaatioon osallistuu ihmisillä useita UGT-entsyymejä – UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 ja mahdollisesti UGT1A9 – mutta glukuronidaation osuus maribaviirin kokonaispuhdistumasta on *in vitro* -tietojen perusteella vähäinen.

In vitro -tutkimusten perusteella maribaviirin aineenvaihduntaa eivät välitä CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 tai UGT2B15.

Eliminaatio

Maribaviirin eliminaation puoliintumisajan arvioidaan olevan elinsiirtopotilailla noin 4,3 tuntia ja näennäisen puhdistuman kautta 2,67 l/h. Yhden suun kautta otettavan [¹⁴C]-maribaviiriannoksen jälkeen noin 61 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 14 % ulosteeseen ensisijaisesti inaktiivisena päämetaboliittina. Muuttumattoman maribaviirin erittyminen virtsaan on minimaalista.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievän, keskivaikean tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan (mitattu kreatiniinipuhdistuma 12–70 ml/min) ei havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävällä tavalla maribaviirin farmakokineettisiin parametreihin yhden 400 mg:n maribaviiriannoksen jälkeen. Maribaviirin farmakokineettisten parametrien ero lievää/keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja munuaistoiminnaltaan normaaleilla tutkittavilla oli < 9 %. Koska maribaviiri sitoutuu voimakkaasti plasmaproteiineihin, on sen merkittävä poistuminen hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä on epätodennäköistä.

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pughin luokka B, pistemäärä 7–9) ei havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävällä tavalla kokonais- tai sitoutumattoman maribaviirin farmakokineettisiin parametreihin yhden 200 mg:n maribaviiriannoksen jälkeen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo oli 26 % suurempi ja C_{max}-arvo 35 % suurempi kuin terveillä kontrollihenkilöillä. Ei tiedetä, lisääntyykö maribaviirialtistus potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Ikä, sukupuoli, rotu, etninen tausta ja paino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä (18–79 vuotta), sukupuoli, rotu (kaukasialainen, afroamerikkalainen, aasialainen tai muut), etninen tausta (latinalaisamerikkalainen tai ei-latinalaisamerikkalainen) ja paino (36–141 kg) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevällä tavalla maribaviirin farmakokinetiikkaan.

Elinsiirrot

Elinsiirroilla (HSCT vs. SOT), kiinteiden elinsiirtojen tyypillä (maksa, keuhko, munuainen tai sydän) tai ruoansulatuskanavan käänteishyljintäsairaudella (GvHD) ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta maribaviirin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä

Regeneratiivista anemiaa ja suoliston limakalvosolujen hyperplasiaa havaittiin elimistön kuivumisen yhteydessä rotilla ja apinoilla, ja tässä yhteydessä tehtiin kliinisiä havaintoja pehmeästä tai nestemäisestä ulosteesta ja elektrolyyttimuutoksista (vain apinoilla). NOEL-arvoa (suurin annos, jolla ei havaita haittavaikutusta) ei määritetty apinoilla, ja se oli < 100 mg/kg/vrk, mikä on noin 0,25-kertainen ihmisen altistukseen nähden ihmisen suositusannoksella (RHD). Rotilla NOEL oli 25 mg/kg/vrk, jolloin altistus oli uroksilla 0,05-kertainen ja naarailla 0,1-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen RHD-annoksella.

Maribaviiri ei ole valotoksinen *in vitro*, ja näin ollen valotoksisuuden mahdollisuus ihmisillä katsotaan epätodennäköiseksi.

Vähäisiä määriä maribaviiria havaittiin rotilla aivokammion suonipunoksessa ja apinoilla aivoissa ja aivo-selkäydinnesteessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Karsinogeneesi

Karsinogeenista potentiaalia ei havaittu rotilla annoksen ollessa enimmillään 100 mg/kg/vrk, jolloin altistus oli uroksilla 0,2-kertainen ja naarailla 0,36-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen RHD-annoksella. On epävarmaa, onko uroshiirillä ilmenevä hemangiooman, hemangiosarkooman ja näiden yhdistelmän useissa kudoksissa esiintymistiheyden epämääräinen suureneminen annoksella 150 mg/kg/vrk riskiltään merkitsevä ihmisten kannalta, kun otetaan huomioon vastaavan vaikutuksen puuttuminen naarashiirillä tai rotilla 104 viikon hoidon jälkeen, neoplastisten proliferatiivisten vaikutusten puuttuminen uros- ja naarashiirillä 13 viikon hoidon jälkeen, negatiivinen genotoksisuuspaketti sekä ero hoidon kestoon ihmisillä. Karsinogeenisia löydöksiä ei tehty seuraavaksi pienemmällä annoksella 75 mg/kg/vrk, mikä on uroksilla noin 0,35-kertainen ja naarailla 0,25-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen RHD-annoksella.

Mutageneesi

Maribaviiri ei ollut mutageeninen bakteerimutaatiomäärityksessä eikä klastogeeninen luuytimen mikrotumamäärityksessä. Hiirten lymfoomamäärityksissä maribaviirilla oli mutageenista potentiaalia metabolisen aktivaation puuttuessa, ja metabolisen aktivaation yhteydessä tulokset olivat epämääräisiä. Kaiken kaikkiaan aineiston todistusvoima viittaa siihen, että maribaviirilla ei ole genotoksista potentiaalia.

Lisääntyminen

Hedelmällisyys

Rotilla toteutetussa yhdistetyssä hedelmällisyys- ja alkion-/sikiönkehitystutkimuksessa maribaviirin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen. Urosrotilla havaittiin kuitenkin siittiöiden etenemisnopeuden alenemista annoksen ollessa ≥ 100 mg/kg/vrk (minkä arvioidaan olevan pienempi kuin ihmisen altistus RHD-annoksella), mutta tämä ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen.

Prenataalin ja postnataalin kehitys

Rotilla toteutetussa yhdistetyssä hedelmällisyys- ja alkion-/sikiönkehitystutkimuksessa maribaviiri ei ollut teratogeeninen, eikä se vaikuttanut alkion/sikiön kasvuun tai kehitykseen annoksen ollessa enintään 400 mg/kg/vrk. Naarailla havaittiin varhaisista resorptioista ja implantaation jälkeisistä menetyksistä johtuvaa elinkelpoisten sikiöiden määrän vähenemistä kaikilla tutkituilla maribaviiriannoksilla, jotka olivat myös toksisia äidille. Pienin annos vastasi suunnilleen puolta ihmisen altistuksesta RHD-annoksella. Rotilla toteutetussa pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa poikasten eloonjäämisaste aleni emon huonon hoidon ja heikentyneen painonlisäyksen vuoksi, mikä liittyi kehitysvaiheiden (korvalehtien irtoaminen, silmien avautuminen ja esinahan erottuminen) viivästyymiseen, maribaviiriannoksen ollessa ≥ 150 mg/kg/vrk. Lääke ei vaikuttanut postnataaliseen kehitykseen annoksella 50 mg/kg/vrk. Lääke ei vaikuttanut F₁-sukupolven hedelmällisyyteen ja pariutumiskykyyn eikä kykyyn ylläpitää raskautta ja tuottaa eläviä jälkeläisiä annoksen ollessa enimmillään 400 mg/kg/vrk.

Kaneilla maribaviiri ei ollut teratogeeninen annoksen ollessa enimmillään 100 mg/kg/vrk (noin 0,45-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen RHD-annoksella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogoli (polyetyleeniglykoli) (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Briljanttisininen FCF -alumiinilakka (EU) (E133)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistetut, turvakorkilla varustetut pullot.

Pakkauskoot 28, 56 tai 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irlanti

Sähköposti: medinfoEMEA@takeda.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9 marraskuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LIVTENCITY 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
maribaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg maribaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1672/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/22/1672/002 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/22/1672/003 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

LIVTENCITY 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LIVTENCITY 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
maribaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg maribaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1672/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/22/1672/002 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/22/1672/003 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

LIVTENCITY 200 mg kalvopäällysteiset tabletit maribaviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LIVTENCITY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat LIVTENCITY-valmistetta
3. Miten LIVTENCITY-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LIVTENCITY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LIVTENCITY on ja mihin sitä käytetään

LIVTENCITY on viruslääke, jonka vaikuttava aine on maribaviiri.

Tämä lääke on tarkoitettu hoidoksi aikuisille, joille on tehty elin- tai luuydinsiirto ja joilla ilmennyt sytomegalovirusinfektio (CMV-infektio) ei ole parantunut tai on uusiutunut toisen viruslääkkeen ottamisen jälkeen.

CMV on virus, joka on monilla oireettomana, ja normaalisti se vain pysyy elimistössä aiheuttamatta haittaa. Jos immuunijärjestelmäsi on kuitenkin heikentynyt saamasi elin- tai luuydinsiirron vuoksi, sinulla voi olla tavallista suurempi riski sairastua CMV:n vuoksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat LIVTENCITY-valmistetta

Älä ota LIVTENCITY-valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos otat jompaakumpaa seuraavista lääkkeistä:
 - gansikloviiri (käytetään CMV-infektion hoitoon)
 - valgansikloviiri (käytetään CMV-infektion hoitoon)

Sinulle ei tule antaa LIVTENCITY-valmistetta, jos jompikumpi edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin otat LIVTENCITY-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat LIVTENCITY-valmistetta, jos saat siklosporiini-, takrolimuusi-, sirolimuusi- tai everolimuusihoitoa (siirron hyljintää ehkäiseviä lääkkeitä). Ylimääräiset verikokeet voivat olla tarpeen näiden lääkkeiden pitoisuuksien tarkistamiseksi verestä. Näiden lääkkeiden korkeat pitoisuudet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Lapset ja nuoret

LIVTENCITY-valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tämä johtuu siitä, että LIVTENCITY-valmistetta ei ole testattu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja LIVTENCITY

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. LIVTENCITY voi nimittäin vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja muut lääkkeet voivat vaikuttaa LIVTENCITY-valmisteen toimintaan. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, onko LIVTENCITY-valmistetta turvallista ottaa muiden lääkkeiden kanssa.

LIVTENCITY-valmistetta ei saa ottaa joidenkin lääkkeiden kanssa. Katso luettelo kohdasta ”Älä ota LIVTENCITY-valmistetta”.

Kerro lääkärille myös, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä. Lääkäri voi joutua vaihtamaan lääkkeitäsi tai muuttamaan lääkkeidesi annosta:

- rifabutiini, rifampisiini – käytetään tuberkuloosin (TB) tai sen kaltaisten infektioiden hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – kasvirohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja uniongelmien hoitoon
- statiinit, kuten atorvastatiini, fluvastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini, pravastatiini, pitavastatiini – käytetään korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon
- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini – käytetään yleensä kohtausten tai kouristusten (epilepsia) hoitoon
- efavirensi, etraviriini, nevirapiini – käytetään HIV-infektion hoitoon
- antasidi (alumiini- ja magnesiumhydroksidioraalisuspensio) – käytetään liiallisesta vatsahappojen määrästä johtuvan närästyksen tai ruuansulatushäiriöiden hoitoon
- famotidiini – käytetään liiallisesta vatsahappojen määrästä johtuvan närästyksen tai ruuansulatushäiriöiden hoitoon
- digoksiini – sydänlääke
- klaritromysiini – antibiootti
- ketokonatsoli ja vorikonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- diltiatseemi – sydänlääke
- dekstrometorfaani – yskänlääke
- varfariini – antikoagulantti
- suun kautta otettavat ehkäisysteroidit – käytetään raskauden ehkäisyyn
- midatsolaami – käytetään rauhoittavana lääkkeenä

Voit pyytää lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta luettelon lääkkeistä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia LIVTENCITY-valmisteen kanssa.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. LIVTENCITY-valmisteen ottamista ei suositella raskauden aikana. Tämä johtuu siitä, että valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla, eikä tiedetä, vahingoittaako LIVTENCITY sikiötä.

Imetys

Jos imetät tai suunnittelet imetystä, kerro siitä lääkärille ennen tämän lääkkeen ottamista. Imetystä ei suositella LIVTENCITY-hoidon aikana. Ei nimittäin tiedetä, voiko LIVTENCITY erittyä rintamaitoon tai voiko siitä aiheutua vaikutuksia vauvalle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LIVTENCITY-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

LIVTENCITY sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten LIVTENCITY-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tämä tarkoittaa, että otat kaksi LIVTENCITY 200 mg -tablettia aamulla ja toiset kaksi 200 mg:n tablettia illalla. Voit ottaa tämän lääkkeen ruoan kanssa tai ilman, kokonaisina tabletteina tai murskattuina tabletteina.

Jos otat enemmän LIVTENCITY-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian paljon LIVTENCITY-valmistetta, kerro heti lääkärille.

Jos unohdat ottaa LIVTENCITY-valmistetta

Jos unohdat annoksen ja jos seuraavaan annokseen on alle 3 tuntia aikaa, jätä unohtunut lääkeannos ottamatta ja jatka lääkitystä normaalin annosaikataulun mukaisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat LIVTENCITY-valmisteen oton

Vaikka voitisi olisi parantunut, älä lopeta LIVTENCITY-valmisteen ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Kun otat LIVTENCITY-valmisteen suositellulla tavalla, sinulla pitäisi olla parhaat mahdollisuudet CMV-infektion ja/tai -taudin paranemiseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla kymmenestä):

- makuaistin muutokset
- pahoinvointi
- ripuli
- oksentelu
- väsymys

Yleiset (1 potilaalla kymmenestä):

- siirron hyljinnän ehkäisyyn käytettävien lääkkeiden kohonnut pitoisuus veressä
- vatsakipu
- ruokahaun heikkeneminen
- päänsärky
- painon lasku

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LIVTENCITY-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LIVTENCITY sisältää

- Vaikuttava aine on maribaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg maribaviiria
- Muut aineet (apuaaineet) ovat
- Tabletin ydin:
- Mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), natriumtärkkelysglykolaatti (ks. kohta 2), magnesiumstearaatti (E470b)
- Kalvopäällyste:
- Polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli (eli polyetyleeniglykoli) (E1521), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), briljanttisininen FCF -alumiinilakka (EU) (E133)

LIVTENCITY-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

LIVTENCITY 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, ovaalinmuotoisia, kuperia tabletteja, joihin on uurrettu toiselle puolelle merkintä ”SHP” ja toiselle puolelle merkintä ”620”.

Tabletit on pakattu suuritiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettuihin, turvakorkilla varustettuihin pulloihin, jotka sisältävät 28, 56 tai 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.