

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

LIVTENCITY 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg maribavira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete

Plava konveksna tableta ovalnog oblika promjera 15,5 mm, s utisnutim slovima „SHP” na jednoj strani i brojkom „620” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

LIVTENCITY je indiciran za liječenje citomegalovirusne (CMV) infekcije i/ili bolesti refraktorne (sa ili bez rezistencije) na jednu ili više prethodnih terapija, uključujući ganciklovir, valganciklovir, cidofovir ili foskarnet u odraslih bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji krvotvornih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) ili transplantaciji solidnih organa (engl. *solid organ transplant*, SOT).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenosti upotrebi antivirusnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom LIVTENCITY mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika koji su se podvrgnuli transplantaciji solidnih organa ili transplantaciji krvotvornih matičnih stanica.

Doziranje

Preporučena doza lijeka LIVTENCITY iznosi 400 mg (dvije tablete od 200 mg) dvaput dnevno, što je dnevna doza od 800 mg, tijekom 8 tjedana. Trajanje liječenja će možda trebati individualizirati ovisno o kliničkim karakteristikama svakog bolesnika.

Istovremena primjena s induktorima enzima CYP3A

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka LIVTENCITY i jakih induktora citokroma P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina ili gospine trave zbog mogućeg smanjenja djelotvornosti maribavira.

Ako se istovremenu primjenu lijeka LIVTENCITY s drugim jakim ili umjerenim induktorima enzima CYP3A (npr. karbamazepinom, efavirenzom, fenobarbitalom i fenitoinom) ne može izbjeći, dozu lijeka LIVTENCITY treba povećati na 1200 mg dvaput dnevno (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Propuštena doza

Bolesnike treba uputiti da ako propuste dozu lijeka LIVTENCITY, a vrijeme za sljedeću dozu je unutar 3 sata, preskoče propuštenu dozu i nastave lijek uzimati prema uobičajenom rasporedu. Bolesnici kod sljedećeg uzimanja ne smiju uzeti dvostruku dozu ni dozu veću od propisane.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka LIVTENCITY u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena lijeka LIVTENCITY u bolesnika sa završnom stadijem bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD), uključujući bolesnike na dijalizi, nije ispitana. Zbog visokog stupnja vezanja maribavira na proteine u plazmi, ne očekuje se potreba za prilagodbom doze u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka LIVTENCITY u bolesnika s blagim (Child-Pugh klasa A) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa B). Primjena lijeka LIVTENCITY u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C) nije ispitana. Nije poznato hoće li se izloženost maribaviru znatno povećati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se preporučuje oprez pri primjeni lijeka LIVTENCITY u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka LIVTENCITY u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

LIVTENCITY je namijenjen isključivo za peroralnu primjenu i može se uzeti s hranom ili bez nje. Filmom obložena tableta se može primijeniti kao cijela tableta, zdrobljena tableta, ili zdrobljena tableta kroz nazogastričnu ili orogastričnu sondu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istovremena primjena s ganciklovirom ili valganciklovirom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Virološki neuspjeh tijekom liječenja i relaps nakon liječenja

Tijekom i nakon liječenja lijekom LIVTENCITY može doći do virološkog neuspjeha. Virološki relaps u razdoblju nakon liječenja obično se javio unutar 4 do 8 tjedana od prekida liječenja. Neke supstitucije pUL97 povezane s rezistencijom na maribavir uzrokuju križnu rezistenciju na ganciclovir i valganciclovir. U bolesnika koji ne odgovore na liječenje potrebno je pratiti razine citomegalovirusne

DNA (CMV DNA) i ispitati mutacije povezane s rezistencijom. Ako se utvrde mutacije povezane s rezistencijom na maribavir, liječenje treba prekinuti.

CMV bolest uz zahvaćenost SŽS-a

LIVTENCITY nije ispitan u bolesnika s CMV infekcijom SŽS-a. Na temelju nekliničkih podataka očekuje se nizak prelazak maribavira u SŽS u usporedbi s razinama u plazmi (dijelovi 5.2 i 5.3). Stoga se ne očekuje da je lijek LIVTENCITY učinkovit u liječenju CMV infekcija SŽS-a (npr. meningoencefalitisa).

Primjena s imunosupresivima

LIVTENCITY može povećati koncentracije imunosupresiva koji su supstrat citokroma P450 (CYP)3A/P-gp i imaju usku terapijsku širinu (uključujući takrolimus, ciklosporine, sirolimus i everolimus). Tijekom liječenja lijekom LIVTENCITY potrebno je često pratiti razine tih imunosupresiva u plazmi, a naročito nakon početka primjene i nakon prestanka primjene lijeka LIVTENCITY, te prema potrebi prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 5.2).

Rizik od nuspojava ili smanjenog terapijskog djelovanja zbog interakcije s drugim lijekovima

Istovremena primjena lijeka LIVTENCITY i određenih drugih lijekova može uzrokovati poznate ili potencijalno značajne interakcije među lijekovima, a neke od njih mogu uzrokovati:

- moguće klinički značajne nuspojave zbog povećane izloženosti lijekovima koji se istovremeno primjenjuju
- smanjeni terapijski učinak lijeka LIVTENCITY.

Pogledajte tablicu 1 za korake za sprječavanje i zbrinjavanje poznatih ili potencijalno značajnih interakcija s drugim lijekovima, uključujući preporuke za doziranje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na maribavir

Maribavir se primarno metabolizira putem CYP3A, pa se očekuje da će lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A utjecati na klirens maribavira (vidjeti dio 5.2).

Istovremena primjena maribavira i lijekova koji inhibiraju CYP3A može rezultirati povećanim koncentracijama maribavira u plazmi (vidjeti dio 5.2). Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu kad se maribavir primjenjuje istovremeno s inhibitorima enzima CYP3A.

Očekuje se da će istovremena primjena jakih ili umjerenih induktora enzima CYP3A (kao što su rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz i gospina trava) znatno smanjiti koncentracije maribavira u plazmi, što može smanjiti djelotvornost. Zato je potrebno razmotriti primjenu zamjenskih lijekova koji nemaju potencijal za indukciju CYP3A. Ne preporučuje se istovremena primjena maribavira s jakim induktorima citokroma P450 3A (CYP3A) rifampicinom, rifabutinom ili gospinom travom.

Ako se ne može izbjeći istovremena primjena s drugim jakim ili umjerenim induktorima enzima CYP3A (npr. karbamazepinom, efavirenzom, fenobarbitalom i fenitoinom), dozu maribavira treba povećati na 1200 mg dvaput dnevno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Učinak maribavira na druge lijekove

Istovremena primjena maribavira sa valganciklovirom i ganciklovirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Maribavir može antagonizirati antivirusni učinak ganciklovira i valganciklovira inhibiranjem humane CMV UL97 serin/treonin kinaze, koja je potrebna za aktivaciju/fosforilaciju ganciklovira i valganciklovira (vidjeti dijelove 4.3 i 5.1).

Pri terapijskim koncentracijama se ne očekuju klinički značajne interakcije kad se maribavir primjenjuje istovremeno sa supstratima enzima CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 i 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; pumpi za ekskreciju žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP); proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE)/2K; transportera organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT)1; transportera organskih kationa (OCT)1 i OCT2; polipeptida za transport organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1 i OATP1B3 na temelju rezultata *in vitro* i kliničkih interakcija (tablica 1 i dio 5.2).

Maribavir je *in vitro* djelovao kao induktor enzima CYP1A2. Nema dostupnih kliničkih podataka na temelju kojih bi se mogao isključiti rizik interakcije putem indukcije enzima CYP1A2 *in vivo*. Stoga se istovremena primjena maribavira i lijekova koji su osjetljivi supstrati enzima CYP1A2 i imaju usku terapijsku širinu (npr. tizanidin i teofilin) mora izbjegavati zbog rizika izostanka djelovanja supstrata enzima CYP1A2.

Istovremena primjena maribavira povećala je koncentracije takrolimusa u plazmi (vidjeti tablicu 1). Kod istovremene primjene imunosupresiva takrolimusa, ciklosporina, everolimusa ili sirolimusa s maribavirom potrebno je često pratiti razine imunosupresiva, a naročito nakon početka i nakon prestanka primjene maribavira, te prema potrebi prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.4 i tablicu 1).

Maribavir je pri klinički relevantnim koncentracijama *in vitro* inhibirao P-gp transporter. U kliničkom ispitivanju, istovremena primjena s maribavirom povećala je koncentracije digoksina u plazmi (vidjeti tablicu 1). Pri istovremenoj primjeni maribavira i osjetljivih supstrata proteina P-gp (npr. digoksina, dabigatrana) potreban je oprez. Potrebno je nadzirati koncentracije digoksina u serumu te prema potrebi smanjiti dozu digoksina (vidjeti tablicu 1).

Maribavir je pri klinički relevantnim koncentracijama *in vitro* inhibirao transporter BCRP. Očekuje se da će istovremena primjena maribavira s osjetljivim supstratima BCRP-a, poput rosuvastatina, povećati njihovu izloženost i dovesti do nuspojava.

Maribavir *in vitro* inhibira OAT3, pa se u plazmi mogu povećati koncentracije lijekova koje transportira OAT3 (npr. ciprofloksacina, imipenema i cilastatina).

Maribavir *in vitro* inhibira protein MATE1. Nisu dostupni klinički podaci može li istovremena primjena maribavira s osjetljivim supstratima proteina MATE1 (npr. metforminom) dovesti do klinički značajnih interakcija.

Općenite informacije

Ako se zbog liječenja maribavirom prilagodi doza istovremeno primjenjivanih lijekova, dozu je potrebno ponovno prilagoditi nakon dovršetka liječenja maribavirom. U tablici 1 navedene su dokazane ili potencijalne klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Opisane interakcije s drugim lijekovima temelje se na ispitivanjima provedenima s maribavirom ili su predviđene interakcije s lijekovima koje se mogu pojaviti s maribavirom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 1: Interakcije i preporuke za doziranje s drugim lijekovima.

Lijek prema terapijskom području	Učinak na omjer geometrijskih sredina (90% CI) (vjerojatni mehanizam djelovanja)	Preporuka za istovremenu primjenu s maribavirom
Lijekovi za smanjenje kiseline		
antacid (oralna suspenzija aluminijeva i magnezijeva hidroksida) (jedna doza od 20 ml, jedna doza maribavira od 100 mg)	maribavir ↔ AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Nije potrebna prilagodba doze.
famotidin	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
pantoprazol	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
omeprazol	↔ maribavir ↑ omjer koncentracija omeprazola/5-hidroksiomeprazola u plazmi 1,71 (1,51; 1,92) 2 h nakon doze (inhibicija enzima CYP2C19)	Nije potrebna prilagodba doze.
Antiarritmici		
digoksin (jedna doza od 0,5 mg, maribavir 400 mg dvaput dnevno)	digoksin ↔ AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (inhibicija proteina P-gp)	Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni maribavira i digoksina. Pratite koncentracije digoksina u serumu. Pri istovremenoj primjeni s maribavirom možda će biti potrebno smanjiti dozu osjetljivih supstrata proteina P-gp, poput digoksina.
Antibiotici		
klaritromicin	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↑ (inhibicija enzima CYP3A)	Nije potrebna prilagodba doze.
Antikonvulzivi		
karbamazepin fenobarbital fenitoin	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↓ (indukcija enzima CYP3A)	Pri istovremenoj primjeni s navedenim antikonvulzivima preporučuje se prilagoditi dozu maribavira na 1200 mg dvaput dnevno.
Antimikotici		
ketokonazol (jedna doza od 400 mg, jedna doza maribavira od 400 mg)	maribavir ↑ AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (inhibicija enzima CYP3A i proteina P-gp)	Nije potrebna prilagodba doze.
vorikonazol (200 mg dvaput dnevno, maribavir 400 mg dvaput dnevno)	Očekivano: maribavir ↑ (inhibicija enzima CYP3A) vorikonazol ↔ AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (inhibicija enzima CYP2C19)	Nije potrebna prilagodba doze.

Lijek prema terapijskom području	Učinak na omjer geometrijskih sredina (90% CI) (vjerojatni mehanizam djelovanja)	Preporuka za istovremenu primjenu s maribavirom
Antihipertenzivi		
diltiazem	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↑ (inhibicija enzima CYP3A)	Nije potrebna prilagodba doze.
Antimikobakterici		
rifabutin	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↓ (indukcija enzima CYP3A)	Ne preporučuje se istovremena primjena maribavira i rifabutina zbog potencijalnog smanjenja djelotvornosti maribavira.
rifampicin (600 mg jednom dnevno, maribavir 400 mg dvaput dnevno)	maribavir ↓ AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14; 0,25) (indukcija enzima CYP3A i CYP1A2)	Ne preporučuje se istovremena primjena maribavira i rifampina zbog potencijalnog smanjenja djelotvornosti maribavira.
Antitusici		
dekstrometorfan (jedna doza od 30 mg, maribavir 400 mg dvaput dnevno)	dekstrosorfan ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (inhibicija enzima CYP2D6)	Nije potrebna prilagodba doze.
Stimulansi SŽS-a		
Biljni proizvodi		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↓ (indukcija enzima CYP3A)	Ne preporučuje se istovremena primjena maribavira i gospine trave zbog potencijalnog smanjenja djelotvornosti maribavira.
Antivirusni lijekovi protiv HIV-a		
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze		
Efavirenz Etravirin Nevirapin	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↓ (indukcija enzima CYP3A)	Pri istovremenoj primjeni s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze preporučuje se prilagoditi dozu maribavira na 1200 mg dvaput dnevno.
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze		
Tenofovirdizoproksil Tenofovirafenamid Abakavir Lamivudin Emtricitabin	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↔ nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Inhibitori proteaze		
inhibitori proteaze pojačani ritonavirom (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↑ (inhibicija enzima CYP3A)	Nije potrebna prilagodba doze.
Inhibitori integraze prijenosa lanca		
dolutegravir	Interakcija nije ispitana. Očekivano: maribavir ↔ dolutegravir ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

Lijek prema terapijskom području	Učinak na omjer geometrijskih sredina (90% CI) (vjerojatni mehanizam djelovanja)	Preporuka za istovremenu primjenu s maribavirom
Inhibitori HMG-CoA reduktaze		
atorvastatin fluvastatin simvastatin	Interakcija nije ispitana. Očekivano: inhibitori HMG-CoA reduktaze ↑ (inhibicija BCRP-a)	Nije potrebna prilagodba doze.
rosuvastatin ^a	Interakcija nije ispitana. Očekivano: rosuvastatin ↑ (inhibicija BCRP-a)	Bolesnika treba pažljivo pratiti radi moguće pojave događaja povezanih s rosuvastatinom, naročito pojavu miopatije i rabdomiolize.
Imunosupresivi		
ciklosporin ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interakcija nije ispitana. Očekivano: ciklosporin, everolimus, sirolimus ↑ (inhibicija enzima CYP3A / proteina P-gp)	Potrebno je često pratiti razine ciklosporina, everolimusa i sirolimusa, naročito nakon početka i nakon prestanka primjene maribavira, te po potrebi prilagoditi dozu.
takrolimus ^a	takrolimus ↑ AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41; 1,74) (inhibicija enzima CYP3A / proteina P-gp)	Potrebno je često pratiti razine takrolimusa, naročito nakon početka i nakon prestanka primjene maribavira, te po potrebi prilagoditi dozu.
Oralni antikoagulansi		
varfarin (jedna doza od 10 mg, maribavir 400 mg dvaput dnevno)	S-varfarin ↔ AUC 1,01 (0,95; 1,07) (inhibicija enzima CYP2C9)	Nije potrebna prilagodba doze.
Oralni kontraceptivi		
oralni kontracepcijski steroidi sa sistemskim djelovanjem	Interakcija nije ispitana. Očekivano: oralni kontracepcijski steroidi ↔ (inhibicija enzima CYP3A)	Nije potrebna prilagodba doze.
Sedativi		
midazolam (jedna doza od 0,075 mg/kg, maribavir 400 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana)	midazolam ↔ AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Nije potrebna prilagodba doze.

↑ = povećanje, ↓ = smanjenje, ↔ = nema promjene

CI = interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*);

*AUC_{0-∞} za jednu dozu, AUC₀₋₁₂ za dvije dnevne doze dnevno.

Napomena: tablica nije sveobuhvatna, već navodi primjere klinički relevantnih interakcija.

^a Pogledajte odgovarajuće informacije o propisivanju.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni maribavira u trudnica. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek LIVTENCITY tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Ne očekuje se da će maribavir utjecati na koncentracije koje oralni kontracepcijski steroidi sa sistemskim djelovanjem postižu u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se maribavir ili njegovi metaboliti u majčinu mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete. Pri liječenju lijekom LIVTENCITY potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti s lijekom LIVTENCITY nisu provedena u ljudi. U kombiniranom ispitivanju plodnosti i embriofetalnog razvoja u štakora nisu uočeni učinci na plodnost ni reproduktivne rezultate, no zamijećeno je smanjenje pravocrtne brzine spermija pri dozama ≥ 100 mg/kg/dan (što se procjenjuje da je < 1 puta izloženost u ljudi pri preporučenoj dozi za čovjeka [engl. *recommended human dose*, RHD]). U nekliničkim ispitivanjima na štakorima i majmunima nije bilo učinaka na reproduktivne organe ni u mužjaka ni u ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

LIVTENCITY ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su prikupljane tijekom faze liječenja i faze praćenja tijekom 20. tjedna ispitivanja u ispitivanju faze 3 (vidjeti dio 5.1.). Srednja vrijednost izloženosti (SD) za LIVTENCITY iznosila je 48,6 (13,82) dana uz maksimum od 60 dana. Najčešće prijavljene nuspojave koje su se javile u barem 10% ispitanika u skupini bolesnika liječenih lijekom LIVTENCITY bile su: poremećaj okusa (46%), mučnina (21%), proljev (19%), povraćanje (14%) i umor (12%). Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave bile su proljev (2%) i mučnina, smanjenje težine, umor, povećanje razine imunosupresivnog lijeka i povraćanje (sve s učestalošću $< 1\%$).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su u nastavku navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 2: Nuspojave utvrđene za LIVTENCITY

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	poremećaj okusa*
	često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevi, mučnina, povraćanje
	često	bol u abdomenu, gornjem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
	često	smanjen apetit
Pretrage	često	povišena razina imunosupresiva*, smanjena težina

Opis odabranih nuspojava**Poremećaj okusa*

Poremećaj okusa (obuhvaća prijavljene preporučene pojmove ageuzija, disgeuzija, hipogeuzija i poremećaj okusa) pojavio se u 46% bolesnika liječenih lijekom LIVTENCITY. Ti su događaji rijetko doveli do prestanka primjene lijeka LIVTENCITY (0,9%) i u većine su se bolesnika povukli dok su bolesnici primali terapiju (37%) ili unutar medijana od 7 dana (Kaplan-Meier procjena, 95% CI: 4-8 dana) nakon prestanka liječenja.

Povišena razina imunosupresiva u plazmi

Povišena razina imunosupresiva (obuhvaća preporučene pojmove povišena razina imunosupresiva i povišena razina lijeka) pojavila se u 9% bolesnika liječenih lijekom LIVTENCITY. LIVTENCITY može povećati koncentracije imunosupresiva koji su supstrati enzima CYP3A i/ili proteina P-gp i uske terapijske širine (uključujući takrolimus, ciklosporin, sirolimus i everolimus). (Vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U ispitivanju 303, u jednog ispitanika liječenog lijekom LIVTENCITY došlo je u 13. danu liječenja do nenamjernog predoziranja jednom dodatnom dozom (ukupna dnevna doza 1200 mg). Nisu prijavljene nuspojave.

U ispitivanju 202, 40 ispitanika izloženo je dozama od 800 mg dvaput dnevno, a 40 ispitanika izloženo je dozama od 1200 mg dvaput dnevno sa srednjom vrijednošću trajanja izloženosti od približno 90 dana. U ispitivanju 203 40 ispitanika izloženo je dozama od 800 mg dvaput dnevno, a 39 ispitanika izloženo je dozama od 1200 mg dvaput dnevno u maksimalnom trajanju od 177 dana. U oba ispitivanja nije bilo znatnih razlika u sigurnosnom profilu u usporedbi sa skupinom koja je u ispitivanju 303 primala 400 mg maribavira dvaput dnevno u trajanju do maksimalno 60 dana.

Nema poznatog specifičnog antidota za maribavir. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika radi mogućih nuspojava i uvođenje odgovarajućeg simptomatskog liječenja. S obzirom na visoko vezanje maribavira na proteine plazme, nije vjerojatno da bi dijaliza bitno smanjile koncentracije maribavira u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiviroci za sistemsku primjenu, direktno djelujući antiviroci, ATK oznaka: J05AX10.

Mehanizam djelovanja

Maribavir je kompetitivni inhibitor UL97 protein kinaze. Inhibicija UL97 javlja se u fazi replikacije viralne DNA, inhibiranjem UL97 serin/treonin kinaze kompetitivnom inhibicijom vezanja ATP-a na mjesto vezanja ATP-a na kinazi, bez utjecaja na proces sazrijevanja konkatemera. Time se onemogućuje fosfotransferaza što onda inhibira replikaciju i sazrijevanje CMV DNA, stvaranje kapside CMV DNA i izlazak iz jezgre CMV DNA.

Antivirusno djelovanje

Maribavir je inhibirao replikaciju humanog CMV-a u testovima redukcije prinosa, hibridizacije DNA i redukcije plakova na staničnoj liniji ljudskih plućnih fibroblasta (MRC-5), stanicama bubrega ljudskog embrija (HEK) i fibroblastima ljudskog prepucija (MRHF). Vrijednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,03 do 2,2 μM , ovisno o staničnoj liniji i krajnjoj točki mjerenja. Antivirusno djelovanje maribavira u staničnoj kulturi procijenjeno je i s kliničkim izolatima CMV-a. Medijan vrijednosti EC_{50} bio je 0,1 μM ($n = 10$, raspon 0,03 – 0,13 μM) za test hibridizacije DNA-a i 0,28 μM ($n = 10$, raspon 0,12 – 0,56 μM) za test redukcije plakova. Nije uočena bitna razlika vrijednosti EC_{50} za četiri genotipa glikoproteina B ljudskog CMV-a ($N = 2, 1, 4$ i 1 za gB1, gB2, gB3 i gB4).

Kombinirano antivirusno djelovanje

Kad je maribavir ispitivan u *in vitro* kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima, uočen je jaki antagonizam s ganciklovrom.

Nije uočen antagonizam u kombinaciji s cidofovirom, foskarnetom i letermovirom.

Virusna rezistencija

U staničnoj kulturi

Maribavir ne utječe na DNA polimerazu koju kodira UL54, koja pri pojavi određenih mutacija omogućuje rezistenciju na ganciklovir/valganciklovir, foskarnet i/ili cidofovir. Mutacije koje omogućuju rezistenciju na maribavir identificirane su na genu UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L i Y617del. Te mutacije omogućuju rezistenciju u rasponu povećanja vrijednosti EC_{50} od 3,5 puta do > 200 puta. Varijante gena UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC i 301311del) omogućile su samo blagu rezistenciju na maribavir (povećanje vrijednosti $EC_{50} < 5$ puta), a L335P je omogućio visoku rezistenciju na maribavir.

U kliničkim ispitivanjima

U ispitivanju 202 faze 2 i ispitivanju 203 u kojima se maribavir procjenjivao u 279 primatelja HSCT-a ili SOT-a, podaci genotipizacije pUL97 provedene nakon liječenja u 23 od 29 bolesnika koji su početno postigli klirens virusa, te imali rekurentnu infekciju CMV-om dok su primali maribavir, pokazali su da je 17 bolesnika imalo mutacije T409M ili H411Y, a 6 bolesnika mutaciju C480F. Od 25 bolesnika u kojih nije bilo odgovora na > 14 dana terapije maribavirom, 9 ih je imalo mutaciju T409M ili H411Y, a 5 bolesnika imalo je mutaciju C480F. Dodatna genotipizacija pUL27 provedena je u 39 bolesnika u ispitivanju 202 i 43 bolesnika u ispitivanju 203. Jedina supstitucija aminokiseline u proteinu pUL27 povezana s rezistencijom koja nije otkrivena na početku bila je G344D. Fenotipska analiza rekombinanata za pUL27 i pUL97 pokazala je da su mutacije T409M, H411Y i C480F

proteina pUL97 omogućile povećanje vrijednosti EC₅₀ za maribavir od 78 puta, 15 puta odnosno 224 puta u usporedbi s divljim sojem, a u slučaju mutacije G344D proteina pUL27 nije se pokazala razlika vrijednosti EC₅₀ za maribavir u usporedbi s divljim sojem.

U ispitivanju 303 faze 3 za procjenu maribavira u bolesnika s fenotipskom rezistencijom na valganciklovir/ganciklovir, sekvenciranje DNA za cjelokupne kodirajuće regije za protein pUL97 i pUL27 provedeno je na 134 uparene sekvence bolesnika liječenih maribavirom. Supstitucije F342Y (4,5 puta), T409M (78 puta), H411L/N/Y (69, 9 odnosno 12 puta), i/ili C480F (224 puta) unutar proteina pUL97 koje su nastale tijekom liječenja otkrivene su u 60 ispitanika te su povezane s izostankom odgovora (za 47 ispitanika neuspjeh je utvrđen tijekom liječenja, a u 13 ispitanika bolest se vratila). Jedan ispitanik, koji je na početku imao supstituciju L193F unutar proteina pUL27 (osjetljivost na maribavir smanjena 2,6 puta), nije postigao primarnu mjeru ishoda. Uz to, sljedeće višestruke mutacije povezane su s izostankom odgovora; F342Y+T409M+H411N (78 puta), C480F+H411L+H411Y (224 puta), F342Y+H411Y (56 puta), T409M+C480F (224 puta) i H411Y+C480F (224 puta).

Križna rezistencija

Križna rezistencija uočena je između maribavira i ganciklovira/valganciklovira (vGCV/GCV) u staničnoj kulturi i u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanju 303 faze 3, u ukupno 44 bolesnika u skupini koja je primala maribavir tijekom liječenja su nastale supstitucije povezane s rezistencijom (engl. *resistance associated substitutions*, RAS) na liječenje koje je propisao ispitivač (engl. *Investigator assigned treatment*, IAT). Kod njih 24 su se tijekom liječenja pojavile RAS C480F ili F342Y, obje križno rezistentne na ganciclovir/valganciclovir i maribavir. Od tih 24 bolesnika, 1 (4%) je postigao primarnu mjeru ishoda. Ukupno je samo osam od navedenih 44 bolesnika postiglo primarnu mjeru ishoda.

Supstitucije F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L i Y617del u genu za pUL97 povezane s rezistencijom na vGCV/GCV smanjuju osjetljivost na maribavir > 4,5 puta. Ostali uzroci rezistencije na vGCV/GCV nisu procijenjeni za križnu rezistenciju na maribavir. Supstitucije DNA polimeraze proteina pUL54 koje uzrokuju rezistenciju na vGCV/GCV, cidofovir ili foskarnet i dalje su osjetljive na maribavir.

Supstitucije pUL97 F342Y i C480F su supstitucije povezane s rezistencijom koje se javljaju tijekom liječenja maribavirom i smanjuju osjetljivost na vGCV/GCV > 1,5 puta, što je omjer smanjenja koji se povezuje s fenotipskom rezistencijom na vGCV/GCV. Klinički značaj križne rezistencije na vGCV/GCV za te supstitucije nije utvrđena. Virus rezistentan na maribavir i dalje je bio osjetljiv na cidofovir i foskarnet. Uz to, nisu prijavljene supstitucije unutar proteina pUL27 povezane s rezistencijom na maribavir za koje se procjenjivala križna rezistencija na vGCV/GCV, cidofovir ili foskarnet. S obzirom da nema supstitucija povezanih s rezistencijom na te lijekove koje su mapirane na pUL27, ne očekuje se križna rezistencija za supstitucije pUL27 povezane s maribavirom.

Klinička djelotvornost

U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom, aktivno kontroliranom ispitivanju superiornosti faze 3 (ispitivanje SHP620-303) ocijenjena je djelotvornost i sigurnost liječenja lijekom LIVTENCITY u usporedbi s liječenjem koje je propisao ispitivač (IAT-om) u 352 primatelja HSCT-a i SOT-a s infekcijama CMV-om koji su bili refraktorni na liječenje ganciklovirom, valganciklovirom, foskarnetom ili cidofovirom, uključujući infekcije CMV-om s potvrđenom ili nepotvrđenom rezistencijom na 1 lijek protiv CMV-a ili više njih. Refraktorna infekcija CMV-om definirana je kao dokumentirani neuspjeh da se postigne smanjenje razine CMV DNA-a u punoj krvi ili plazmi > 1 log₁₀ nakon 14-dnevnog ili duljeg razdoblja liječenja intravenskim ganciklovirom / peroralnim valganciklovirom, intravenskim foskarnetom ili intravenskim cidofovirom. Ta je definicija primijenjena na aktualnu infekciju CMV-om i zadnji primijenjeni lijek protiv CMV-a.

Bolesnici su razvrstani prema vrsti transplantacije (HSCT ili SOT) i probirnim razinama CMV DNA, a zatim randomizirani u omjeru 2 : 1 za primanje lijeka LIVTENCITY 400 mg dvaput dnevno ili IAT-

a (ganciklovira, valganciklovira, foskarneta ili cidofovira) tijekom 8-tjednog razdoblja liječenja i 12-tjedne faze praćenja.

Srednja dob ispitanika bila je 53 godine, a većina su ispitanika bili muškarci (61%), bijelci (76%), nehispanskog ili nelatinoameričkog podrijetla (83%), sa sličnom distribucijom u dvije skupine ispitivanja. Početne karakteristike bolesti sažete su u tablici 3 u nastavku.

Tablica 3: Sažetak početnih karakteristika bolesti za populaciju u ispitivanju 303.

Karakteristika ^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg dvaput dnevno (N = 235)
IAT prije randomizacije, n (%)^b		
ganciklovir / valganciklovir	98 (84)	204 (87)
foskarnet	18 (15)	27 (12)
cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT nakon randomizacije, n (%)		
foskarnet	47 (41)	nije primjenjivo
ganciklovir / valganciklovir	56 (48)	nije primjenjivo
cidofovir	6 (5)	nije primjenjivo
foskarnet + ganciklovir / valganciklovir	7 (6)	nije primjenjivo
Vrsta transplantacije, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
bubreg ^d	32 (46)	74 (52)
pluća ^d	22 (32)	40 (28)
srce ^d	9 (13)	14 (10)
više organa ^d	5 (7)	5 (4)
jetra ^d	1 (1)	6 (4)
gušterača ^d	0	2 (1)
crijevo ^d	0	1 (1)
Kategorija razine CMV DNA-a koju je prijavio središnji laboratorij, n (%)^e		
visoka	7 (6)	14 (6)
srednja	25 (21)	68 (29)
niska	85 (73)	153 (65)
Početno simptomatska infekcija CMV-om^f		
ne	109 (93)	214 (91)
da ^f	8 (7)	21 (9)
CMV sindrom (samo SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
tkivna invazivna bolest, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = citomegalovirus, DNA = deoksiribonukleinska kiselina, HSCT = transplantacija krvotvornih matičnih stanica, IAT = terapija protiv CMV-a koju je odredio ispitivač, max = maksimum, min = minimum, N = broj bolesnika, SOT = transplantacija solidnog organa.

^a Početna vrijednost definirana je kao zadnja vrijednost na datum prve doze lijeka određenog za ispitivanje ili prije njega, odnosno datum randomizacije za bolesnike koji nisu primali terapiju određenu za ispitivanje.

^b Postoji se temelje na broju ispitanika u randomiziranom skupu unutar svakog stupca. Posljednji lijek protiv CMV-a, koji je upotrijebljen da bi se potvrdili kriteriji ispunjavanja uvjeta za refraktornost.

^c Zadnja transplantacija.

^d Postoji se temelje na broju bolesnika unutar kategorije.

^e Virusno opterećenje definirano je za analizu prema početnim vrijednostima rezultata qPCR testa kojim je središnji specijalizirani laboratorij izmjerio CMV DNA-a u plazmi, i to kao visoko ($\geq 91\ 000$ IU/ml), srednje (≥ 9100 i $< 91\ 000$ IU/ml) i nisko (< 9100 IU/ml).

^f Potvrdio je nezavisni odbor za odlučivanje o mjerama ishoda (Endpoint Adjudication Committee, EAC).

^g Bolesnici mogu imati CMV sindrom i tkivnu invazivnu bolest.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je potvrđeni klirens CMV virusa (koncentracije CMV DNA u plazmi ispod donje granice kvantifikacije (< LLOQ; tj. < 137 IU/ml)) nakon 8 tjedana bez obzira na to je li koja terapija određena za ispitivanje prekinuta prije završetka propisanih 8 tjedana liječenja. Glavna sekundarna mjera ishoda bili su klirens CMV virusa i kontrola simptoma infekcije CMV-om nakon 8 tjedana, uz zadržavanje tog učinka liječenja do kraja 16. tjedna ispitivanja. Kontrola simptoma infekcije CMV-om definirana je kao prestanak ili poboljšanje tkivne invazivne bolesti ili CMV sindroma u početno simptomatskih bolesnika odnosno nepojavljivanje novih simptoma u početno asimptomatskih bolesnika.

Za primarnu mjeru ishoda LIVTENCITY je bio superioran IAT-u (56% naprama 24%, $p < 0,001$). Za glavnu sekundarnu mjeru ishoda, 19% u skupini LIVTENCITY naprama 10% u skupini IAT postiglo je i klirens CMV virusa i kontrolu simptoma infekcije CMV-om ($p = 0,013$) (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Analiza primarne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost (randomizirani skup) u ispitivanju 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg dvaput dnevno (N = 235) n (%)
Primarna mjera ishoda: klirens CMV virusa kao odgovor nakon 8 tjedana		
ukupno		
bolesnici s odgovorom	28 (24)	131 (56)
prilagođena razlika omjera bolesnika s odgovorom (95% CI) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-vrijednost: prilagođena ^a		< 0,001
Glavna sekundarna mjera ishoda: postignuće klirensa CMV virusa i kontrole simptoma infekcije CMV-om^b nakon 8 tjedana uz održavanje do kraja 16. tjedna^b		
ukupno		
bolesnici s odgovorom	12 (10)	44 (19)
prilagođena razlika omjera bolesnika s odgovorom (95% CI) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-vrijednost: prilagođena ^a		0,013

CI = interval pouzdanosti; CMV = citomegalovirus, HSCT = transplantacija krvotvornih matičnih stanica, IAT = terapija protiv CMV-a koju je odredio ispitivač, N = broj bolesnika, SOT = transplantacija solidnog organa.

^a Za prilagođenu razliku omjera (za maribavir i IAT) primijenjeni su pristup ponderiranog prosjeka po Cochran-Mantel-Haenszelovoj metodi, odgovarajući 95% CI i p-vrijednost nakon prilagodbe za vrstu transplantacije i početnu koncentraciju CMV DNA-a u plazmi.

^b Kontrola simptoma infekcije CMV-om definirana je kao prestanak ili poboljšanje tkivne invazivne bolesti ili CMV sindroma u početno simptomatskih bolesnika odnosno nepojavljivanje novih simptoma u početno asimptomatskih bolesnika.

Učinak liječenja bio je dosljedan za sve vrste transplantacija, dobne skupine i prisutnost CMV sindroma ili bolesti na početku ispitivanja. Lijek LIVTENCITY je, međutim, bio manje djelotvoran u ispitanika s povišenim razinama CMV DNA ($\geq 50\,000$ IU/ml) i u bolesnika u kojih nije prisutna genotipska rezistencija. (vidjeti tablicu 5)

Tablica 5: Postotak bolesnika s odgovorom po podskupinama u okviru ispitivanja 303

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg dvaput dnevno (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Vrsta transplantacije				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
CMV DNA virusno opterećenje na početku				
nisko	21/85	25	95/153	62
srednje/visoko	7/32	22	36/82	44
Genotipska rezistencija na druge lijekove protiv CMV-a				
da	14/69	20	76/121	63
ne	11/34	32	42/96	44
CMV sindrom/bolest na početku				
da	1/8	13	10/21	48
ne	27/109	25	121/214	57
Dobna skupina				
od 18 do 44 godine	8/32	25	28/55	51
od 45 do 64 godine	19/69	28	71/126	56
≥ 65 godina	1/16	6	32/54	59

CMV = citomegalovirus, DNA = deoksiribonukleinska kiselina, HSCT = transplantacija hematopoetskih matičnih stanica, SOT = transplantacija čvrstih organa

Povrat bolesti

Sekundarna mjera ishoda za povrat CMV viremije prijavljena je za 57% bolesnika koji su primali maribavir i 34% bolesnika koji su primali IAT. Od toga je za 18% bolesnika koji su primali maribavir zabilježen povrat CMV virusa tijekom liječenja u usporedbi s 12% bolesnika koji su primali IAT. Povrat CMV viremije tijekom praćenja zabilježen je u 3 % bolesnika koji su primali maribavir i 22% bolesnika koji su primali IAT.

Ukupna stopa smrtnosti: stopa smrtnosti od svih uzroka ocijenjena je za cijelo razdoblje ispitivanja. U svakoj je terapijskoj skupini tijekom ispitivanja umro sličan postotak ispitanika (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka LIVTENCITY u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcije citomegalovirusom (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Za farmakološko djelovanje maribavira zaslužan je ishodišni lijek. Farmakokinetika maribavira okarakterizirana je nakon peroralne primjene u zdravih ispitanika i bolesnika podvrgnutih transplantaciji. Izloženost maribaviru povećavala se približno proporcionalno dozi. U zdravih ispitanika geometrijska sredina vrijednosti AUC_{0-t} , C_{max} i C_{trough} u stanju dinamičke ravnoteže bila je $101\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $16,4\ \mu\text{g}/\text{ml}$ odnosno $2,89\ \mu\text{g}/\text{ml}$ nakon peroralnih doza maribavira od 400 mg dvaput dnevno.

U bolesnika podvrgnutih transplantaciji izloženost maribaviru u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene doza od 400 mg dvaput dnevno navedena je u nastavku i temelji se na

populacijskoj analizi farmakokinetike. Ravnoteža je postignuta nakon 2 dana uz akumulacijski omjer od 1,47 za AUC i 1,37 za C_{max} . Intraindividualna varijabilnost (< 22%) i interindividualna varijabilnost (< 37%) farmakokinetičkih parametara za maribavir niske su do umjerene.

Tablica 6: Farmakokinetička svojstva maribavira u transplantiranih bolesnika na temelju populacijske analize farmakokinetike

GS parametra (% KV)	AUC _{0-tau} μg* ^h /ml	C _{max} μg/ml	C _{trough} μg/ml
maribavir 400 mg dvaput dnevno	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
GS: geometrijska sredina,% KV: geometrijski koeficijent varijacije			

Apsorpcija

Maribavir se brzo apsorbirao s vršnim koncentracijama u plazmi od 1,0 do 3,0 sata nakon primjene doze. Na izloženost maribaviru ne utječe drobljenje tablete, primjena zdrobljene tablete putem nazogastrične (NG) / orogastrične sonde ili istovremena primjena s inhibitorima protonske pumpe (IPP), antagonistima histaminskih receptora H₂ (blokatorima receptora H₂) ili antacidima.

Učinak hrane

U zdravih ispitanika peroralna primjena jedne doze od 400 mg maribavira s visokokaloričnim obrokom s visokim sadržajem masti rezultirala je nepromijenjenom ukupnom izloženosti (AUC) i 28-postotnim smanjenjem C_{max} maribavira, što se ne smatra klinički značajnim.

Distribucija

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže procijenjen je na 24,9 l.

In vitro vezanje maribavira za proteine ljudske plazme iznosilo je 98,0% u rasponu koncentracija od 0,05 – 200 μg/ml. *Ex vivo* vezanje maribavira za protein (98,5% – 99,0%) podudara se s *in vitro* podacima, pri čemu naizgled nema razlike među zdravim ispitanicima, ispitanicima s oštećenjem jetrene funkcije (umjerenim) ili bubrega (blagim, umjerenim ili teškim), bolesnicima s virusom humane imunodeficijencije (HIV-om) ili bolesnicima podvrgnutima transplantaciji.

Maribavir može prijeći krvno-moždanu barijeru u ljudi, ali očekuje se nizak prodor u SŽS u usporedbi s razinama u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

In vitro podaci ukazuju da je maribavir supstrat transportera P-glikoproteina (P-gp), proteina otpornosti na rak dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) i transportera organskih kationa 1 (engl. *organic cation transporter 1*, OCT1). Promjene u koncentraciji maribavira u plazmi zbog inhibicije proteina P-gp/BCRP/OCT1 nisu bile klinički značajne.

Biotransformacija

Maribavir se primarno eliminira putem jetrenog metabolizma pomoću enzima CYP3A4 (frakcija metabolizirana primarnim metaboličkim putom procjenjuje se na najmanje 35%), a sekundarno sudjeluje CYP1A2 (metabolizirana frakcija procjenjuje se na najviše 25%). Glavni metabolit maribavira nastaje N-dealkilacijom izopropilne skupine i smatra se farmakološki neaktivnim. Metabolički omjer za taj glavni metabolit u plazmi bio je 0,15 – 0,20. Više UGT enzima, i to UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7, a možda i UGT1A9, sudjeluje u glukuronidaciji maribavira u čovjeka, no udio glukuronidacije u ukupnom klirensu maribavira nizak je na temelju *in vitro* podataka.

Na temelju *in vitro* ispitivanja u metabolizmu maribavira ne posreduju CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 ni UGT2B15.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije maribavira procijenjeno je na 4,3 sata, a oralni klirens na 2,67 l/h u bolesnika podvrgnutih transplantaciji. Nakon peroralne primjene jedne doze [¹⁴C]-maribavira, približno 61% radioaktivnosti izlučeno je putem urina, a 14% putem stolice, primarno u obliku glavnog i neaktivnog metabolita. Urinarna ekskrecija nepromijenjenog maribavira je minimalna.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Nije uočen klinički značajan učinak blagog, umjerenog ni teškog oštećenja bubrega (mjereni klirens kreatinina u rasponu od 12 do 70 ml/min) na ukupne farmakokinetičke parametre za maribavir nakon jedne doze od 400 mg maribavira. Razlika farmakokinetičkih parametara za maribavir između ispitanika s blagim/umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega i ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom iznosila je < 9%. S obzirom na visoko vezanje maribavira na proteine u plazmi, nije vjerojatno da bi se maribavir bitno uklonio hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Nije uočen klinički značajan učinak umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh klasa B, od 7 do 9 bodova) na ukupne ili nevezane farmakokinetičke parametre maribavira nakon jedne doze od 200 mg maribavira. U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, AUC i C_{max} bili su 26% odnosno 35% viši u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nije poznato hoće li se izloženost maribaviru povećati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Dob, spol, rasa, etnička pripadnost i tjelesna težina

Dob (18 – 79 godina), spol, rasa (bjelačka, crna, azijska i druge), etnička pripadnost (hispanka/latinoamerička ili nehispanka/latinoamerička) te tjelesna težina (od 36 do 141 kg) nisu imali klinički značajan učinak na farmakokinetiku maribavira na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Vrste transplantacije

Vrste transplantacije (HSCT i SOT) ili vrste SOT-a (jetra, pluća, bubreg ili srce) odnosno prisutnost gastrointestinalne bolesti presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus host disease*, GvHD) nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku maribavira.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Općenito

Regenerativna anemija i hiperplazija mukoznih stanica u probavnom sustavu, uočene uz dehidraciju, zabilježene su u štakora i majmuna, zajedno s klinički uočenim mekanom do tekućom stolicom i promjenama elektrolita (samo u majmuna). Razina bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) nije utvrđena u majmuna i bila je < 100 mg/kg/dan, što je približno 0,25 ljudske izloženosti pri preporučenoj dozi za čovjeka (RHD). U štakora je NOAEL bio 25 mg/kg/dan, pri kojem su razine izloženosti bile 0,05 puta ljudske izloženosti pri RHD-u u mužjaka, a 0,1 puta u ženki.

Maribavir nije pokazao fototoksičnost *in vitro*, pa se smatra da potencijal za fototoksičnost u ljudi nije vjerojatan.

Maribavir je otkriven pri niskim razinama u koroidnom spletu štakora i mozgu te cerebrospinalnoj tekućini majmuna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Karcinogeneza

Nije utvrđen karcinogeni potencijal u štakora do 100 mg/kg/dan, pri čemu su izloženosti u mužjaka bile 0,2 puta, a u ženki 0,36 puta ljudske izloženosti pri RHD-u. Nejasno povećanje incidencije hemangioma, hemangiosarkoma i kombiniranog hemangioma/hemangiosarkoma u više tkiva u mužjaka miša pri 150 mg/kg/dan nejasne je relevantnosti za prevođenje u ljudski rizik s obzirom na nedostatak učinka u ženki miša ili u štakora nakon 104 tjedna primjene, nedostatak neoplastičnih proliferativnih učinaka u mužjaka i ženki miša nakon 13 tjedana primjene, paketa podataka o negativnoj genotoksičnosti i razlike u trajanju primjene u ljudi. Nije pronađena karcinogenost pri sljedećoj nižoj dozi od 75 mg/kg/dan, što je približno 0,35 puta ljudske izloženosti pri RHD-u u mužjaka i 0,25 puta u ženki.

Mutageneza

Maribavir nije bio mutagen u testu bakterijske mutacije ni klastogen u mikronukleus testu na koštanoj srži. U testovima mišjeg limfoma maribavir je pokazao mutageni potencijal u odsutnosti metaboličke aktivacije, a u prisutnosti metaboličke aktivacije rezultati su bili nejasni. Sve u svemu, težina dokaza pokazuje da maribavir ne pokazuje genotoksični potencijal.

Reprodukcija

Plodnost

U kombiniranom ispitivanju plodnosti i embriofetalnog razvoja u štakora nije bilo učinaka maribavira na plodnost. No u mužjaka štakora uočena su smanjenja pravocrtne brzine spermija pri dozama ≥ 100 mg/kg/dan (što se procjenjuje manjim od ljudske izloženosti pri RHD-u), ali bez utjecaja na plodnost mužjaka.

Prenatalni i postnatalni razvoj

U kombiniranom ispitivanju plodnosti i embriofetalnog razvoja u štakora maribavir nije bio teratogen i nije imao učinka na embriofetalni rast ni razvoj pri dozama do 400 mg/kg/dan. Smanjenje broja vijabilnih fetusa zbog povećanja ranih resorpcija i postimplantacijskih gubitaka uočena je u ženki pri svim testiranim dozama maribavira, koje su bile i maternalno toksične. Najniža je doza odgovarala približno polovici ljudske izloženosti pri RHD-u. U ispitivanju toksičnosti za prenatalni i postnatalni razvoj provedenoj u štakora smanjeno preživljenje mladunaca zbog loše maternalne skrbi i smanjenog dobivanja na tjelesnoj masi povezanog s kašnjenjem razvojnih prekretnica (odvajanje ušne školjke, otvaranje očiju i odvajanje prepucija) uočeni su pri dozama maribavira ≥ 150 mg/kg/dan. Nije bilo utjecaja na postnatalni razvoj pri 50 mg/kg/dan. Do 400 mg/kg/dan nije bilo utjecaja na plodnost i uspješnost parenja generacije F₁ ni njihovu mogućnost zadržavanja trudnoće i koćenja živih potomaka.

U kunića maribavir nije bio teratogen pri dozama do 100 mg/kg/dan (približno 0,45 puta ljudske izloženosti pri RHD-u).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E460(i))
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

Poli(vinilni alkohol (E1203)
makrogol (polietilenglikol) (E1521)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
bojilo Brilliant blue FCF aluminum lake (EU) (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE-a) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu.

Veličine pakiranja od 28, 56 ili 112 (2 bočice od 56) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. studenog 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I., Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

LIVTENCITY 200 mg filmom obložene tablete
maribavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg maribavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

112 filmom obloženih tableta (2 bočice od 56)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za peroralnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1672/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/22/1672/002 56 filmom obloženih tableta
EU/1/22/1672/003 112 filmom obloženih tableta (2 bočice od 56)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

LIVTENCITY 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

LIVTENCITY 200 mg filmom obložene tablete
maribavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg maribavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za peroralnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1672/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/22/1672/002 56 filmom obloženih tableta
EU/1/22/1672/003 112 filmom obloženih tableta (2 bočice od 56)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

LIVTENCITY 200 mg filmom obložene tablete maribavir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je LIVTENCITY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati LIVTENCITY
3. Kako uzimati LIVTENCITY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LIVTENCITY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je LIVTENCITY i za što se koristi

LIVTENCITY je antivirusni lijek koji sadrži djelatnu tvar maribavir.

To je lijek za liječenje odraslih bolesnika kojima je presađen organ ili koštana srž i kojima se razvila CMV (citomegalovirusna) infekcija koja nije prošla ili koja se ponovno pojavila nakon uzimanja drugog antivirusnog lijeka.

CMV je virus koji mnogi ljudi imaju bez simptoma i normalno ostaje u tijelu ne uzrokujući nikakvu štetu. No ako vam je imunostani sustav oslabljen nakon presađivanja organa ili koštane srži, možda imate povišen rizik od oboljenja uzrokovanog CMV-om.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati LIVTENCITY

Nemojte uzimati LIVTENCITY

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - ganciklovir (koristi se za liječenje infekcije CMV-om)
 - valganciklovir (koristi se za liječenje infekcije CMV-om).

Ne smijete primjenjivati LIVTENCITY ako se išta od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete LIVTENCITY.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete LIVTENCITY ako se već liječite ciklosporinom, takrolimusom, sirolimusom ili everolimusom (lijekovima za sprječavanje odbacivanja presatka). Možda će biti potrebne dodatne krvne pretrage radi provjere razina tih lijekova u krvi. Visoke razine tih lijekova mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Djeca i adolescenti

LIVTENCITY nije za uporabu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. To je zato što LIVTENCITY nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i LIVTENCITY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno jer LIVTENCITY može utjecati na način na koji djeluju drugi lijekovi, a drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje LIVTENCITY. Vaš liječnik ili ljekarnik reći će Vam je li sigurno uzimati LIVTENCITY s drugim lijekovima.

Neke lijekove ne smijete uzimati s lijekom LIVTENCITY. Pogledajte popis pod nazivom „Nemojte uzimati LIVTENCITY”.

Obavijestite liječnika i ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. To je potrebno jer će Vaš liječnik možda morati promijeniti Vaše lijekove ili promijeniti dozu Vaših lijekova:

- rifabutin, rifampicin – za tuberkulozu (TB) ili s njom povezane infekcije
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek za depresiju i probleme sa spavanjem
- statini, kao što su atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – za visoki kolesterol
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – obično za napadaje (epilepsiju)
- efavirenz, etravirin, nevirapin – koriste se za liječenje infekcije HIV-om
- antacid (oralna suspenzija aluminijeva i magnezijeva hidroksida) – za žgaravicu ili otežanu probavu uzrokovanu viškom želučane kiseline
- famotidin – za žgaravicu ili otežanu probavu uzrokovanu viškom želučane kiseline
- digoksin – lijek za srce
- klaritromicin – antibiotik
- ketokonazol i vorikonazol – za gljivične infekcije
- diltiazem – lijek za srce
- dekstrometorfan – lijek za kašalj
- varfarin – lijek protiv zgrušavanja krvi (antikoagulans)
- oralni kontracepcijski steroidi – za sprječavanje začeća
- midazolam – koristi se kao sedativ

Od svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre možete zatražiti popis lijekova koji mogu međudjelovati s lijekom LIVTENCITY.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. LIVTENCITY se ne preporučuje u trudnoći. To je zato što nije ispitan u trudnoći i nije poznato hoće li LIVTENCITY naštetiti Vašem djetetu dok ste trudni.

Dojenje

Ako dojite ili planirate dojeti, obavijestite svog liječnika prije nego što uzmete ovaj lijek. Ne preporučuje se dojeti dok uzimate LIVTENCITY. To je zato što nije poznato može li LIVTENCITY prijeći u majčino mlijeko i bi li to utjecalo na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

LIVTENCITY ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

LIVTENCITY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati LIVTENCITY

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 400 mg dvaput dnevno. To znači da uzmete dvije tablete lijeka LIVTENCITY od 200 mg ujutro i još dvije tablete od 200 mg navečer. Ovaj lijek može se uzeti s hranom ili bez hrane, kao cijela tableta ili kao zdrobljena tableta.

Ako uzmete više lijeka LIVTENCITY nego što ste trebali

Ako uzmete previše lijeka LIVTENCITY, odmah obavijestite liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti LIVTENCITY

Ako ste propustili dozu, a do sljedeće je doze preostalo manje od 3 sata, preskočite propuštenu dozu i nastavite pratiti uobičajeni raspored. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati LIVTENCITY

Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati LIVTENCITY prije nego što se posavjetujete sa svojim liječnikom. Uzimanje lijeka LIVTENCITY kako Vam je preporučeno daje Vam najbolje izgleda za izlječenje od CMV infekcije i/ili bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- promjene okusa hrane
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- umor

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povišene razine imunosupresiva (lijekova za sprječavanje odbacivanja presatka) u krvi
- bol u trbuhu (abdomenu)
- gubitak apetita
- glavobolja
- gubitak tjelesne mase

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati LIVTENCITY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boce iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LIVTENCITY sadrži

- Djelatna tvar je maribavir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg maribavira
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su
- jezgra tablete:
- mikrokristalična celuloza (E460(i)), natrijev škroboglikolat (vidjeti dio 2), magnezijev stearat (E470b)
- film ovojnica:
- poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol (tj. polietilenglikol) (E1521), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), bojilo Brilliant blue FCF aluminum lake (EU) (E133)

Kako LIVTENCITY izgleda i sadržaj pakiranja

LIVTENCITY 200 mg filmom obložene tablete su plave konveksne tablete ovalnog oblika s utisnutim slovima „SHP” na jednoj strani i brojkom „620” na drugoj strani.

Tablete su pakirane u boce od polietilena visoke gustoće (HDPE-a) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu koje sadrže 28, 56 ili 112 (2 bočice od 56) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 Ελλάς 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 ΕΛΛΑΣ 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.