

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIVTENCITY 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg maribavirt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kék, ovális alakú, mindkét oldalán domború, 15,5 mm átmérőjű tabletták, az egyik oldalán „SHP”, a másik oldalán „620” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A LIVTENCITY olyan citomegalovírus (CMV)-fertőzés és/vagy -betegség kezelésére javallott, amely egy vagy több korábbi terápiára – beleértve a ganciklovir-, valganciklovir-, cidofovir- vagy foszket-terápiát – refrakternek bizonyult (rezisztenciával vagy anélkül), olyan felnőtteknél, akik hemopoetikus-átültetés-transzplantációban (HSCT) vagy szolid szerv-transzplantációban (SOT) részesültek.

A vonatkozó hivatalos útmutatókat figyelembe kell venni az antivirális hatóanyagok megfelelő alkalmazáshoz.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A LIVTENCITY-terápiát csak olyan orvos kezheti meg, aki jártas a szolid szerv-transzplantáción vagy hemopoetikus-átültetés-transzplantáción átesett betegek kezelésében.

Adagolás

A LIVTENCITY ajánlott dózisa 400 mg (két 200 mg-os tabletták) naponta kétszer, amely 800 mg-os napi dózist eredményez, 8 héten keresztül. A kezelés időtartamának egyéni beállítására lehet szükség az egyes betegek klinikai jellemzői alapján.

Egyidejű alkalmazás CYP3A-induktorokkal

A LIVTENCITY együttes alkalmazása erős citokróm P450 3A (CYP3A) induktorokkal – rifampicin, rifabutin vagy közöséges orbáncfű – nem javasolt, mivel csökkenthetik a maribavir hatásosságát.

Ha a LIVTENCITY más erős vagy közepes fokú CYP3A-induktorokkal (pl. karbamazepin, efavirenz, fenobarbitál és fenitoin) történő együttes alkalmazása elkerülhetetlen, a LIVTENCITY dózisének naponta kétszer 1200 mg-ra kell emelni (lásd 4.4, 4.5, és 5.2 pont).

Kihagyott dózis

Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy ha elfelejt bevenni egy adag LIVTENCITY-t és a következő dózis bevétele a következő 3 órán belül esedékes, nem szabad bevennie a kihagyott adagot, hanem a szokásos rend szerint kell folytatnia a gyógyszer alkalmazását. Nem szabad megduplázni a következő dózist vagy az előírtnál többet bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 év feletti betegek esetén nem szükséges módosítani a dózist (lásd az 5.1 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Nem szükséges a LIVTENCITY dózisének módosítani enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén. Nem vizsgálták a LIVTENCITY alkalmazását sem végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, sem dialízisben részesülő betegek esetén. Várhatóan nem szükséges dózismódosítás a dialízisben részesülő betegek esetén, mert a maribavir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Nem szükséges a LIVTENCITY dózisének módosítani enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos fokú (Child-Pugh B stádium) májelégtelenségben szenvedő betegek esetén. A LIVTENCITY-t súlyos (Child-Pugh C stádium) májelégtelenségben szenvedő betegek esetén nem vizsgálták. Nem ismert, hogy a maribavir-expozíció jelentősen megemelkedik-e a súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Emiatt óvatosság javasolt a súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek LIVTENCITY-vel végzett kezelése során (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A LIVTENCITY biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A LIVTENCITY kizárólag szájon keresztül alkalmazható, és étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. A filmtablettát egészben, összetörve is be lehet venni, vagy az összetört tablettát nazogasztrikus vagy orogasztrikus szondán keresztül is be lehet adni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ganciklovirral vagy valganciklovirral történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Virologiai elégtelenség a kezelés alatt és relapszus a kezelés után

Virologiai elégtelenség történhet a LIVTENCITY-vel végzett kezelés alatt és után. A kezelés utáni időszakban a virológiai relapszus általában a kezelés abbahagyását követő 4-8 héten belül jelentkezett. Egyes maribavir pUL97 rezisztenciával járó szubsztitúciók keresztrezisztenciát eredményeznek ganciklovirral és valganciklovirral szemben. Monitorozni kell a CMV DNS-szinteket, és ki kell vizsgálni a rezisztenciával járó mutációkat azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak a kezelésre. A kezelést fel kell függeszteni, ha a maribavir-rezisztenciával járó mutációt észlelnek.

CMV-betegség, amely a központi idegrendszert érinti

A LIVTENCITY-t nem vizsgálták CMV okozta központi idegrendszeri fertőzésben. Nem klinikai adatok alapján a maribavir központi idegrendszeri penetrációja várhatóan alacsony a plazmaszintjéhez viszonyítva (5.2 és 5.3 pont). Emiatt nem várható, hogy a LIVTENCITY a CMV okozta központi idegrendszeri fertőzések (pl. meningo-encephalitis) ellen hatásos legyen.

Immunszuppresszánsokkal együtt történő alkalmazás

A LIVTENCITY emelheti a szűk terápiás tartománnyal rendelkező, citokróom P450 (CYP)3A/P-gp szubsztrát immunszuppresszánsok koncentrációját (beleértve a takrolimuszt, ciklosporint, szirolimuszt és everolimuszt). Az ilyen immunszuppresszánsok plazmaszintjét gyakran kell monitorozni a LIVTENCITY-vel végzett kezelés során, különösen a LIVTENCITY-terápia kezdetekor és abbahagyásakor, illetve szükség szerint módosítani kell a dózisukat (lásd 4.5, 4.8 és 5.2 pont).

Nemkívánatos hatások és csökkent terápiás hatás kockázata gyógyszerkölsönhatás miatt

A LIVTENCITY együttes alkalmazása bizonyos gyógyszerekkel ismert vagy potenciálisan szignifikáns gyógyszerkölsönhatásokat okozhat, amelyek az alábbiakhoz vezethetnek:

- klinikailag jelentős nemkívánatos hatások alakulhatnak ki az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek nagyobb expozíciója miatt;
- a LIVTENCITY csökkent terápiás hatása.

Az ilyen gyógyszerekkel kapcsolatos ismert vagy potenciálisan jelentős kölsönhatások megelőzése és kezelése érdekében szükséges lépéseket, beleértve az adagolási ajánlásokat, lásd az 1. táblázatban (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a maribavirra

A maribavir elsősorban a CYP3A enzimen keresztül metabolizálódik, és azok a gyógyszerek, amelyek indukálják vagy gátolják a CYP3A működését, befolyásolják a maribavir clearance-ét (lásd 5.2 pont).

A maribavir és CYP3A-gátló gyógyszerek együttes alkalmazása emelheti a maribavir plazmakoncentrációját (lásd 5.2 pont). Nem szükséges azonban a dózis módosítása, ha a maribavirt CYP3A-inhibitorokkal együtt alkalmazzák.

Az erős vagy közepes fokú CYP3A-induktorokkal (például rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, efavirenz és közönséges orbáncfű) történő együttes alkalmazás várhatóan szignifikánsan csökkenti a maribavir plazmakoncentrációját, ami a hatásosság csökkenéséhez

vezethet. Emiatt megfontolandó más, a CYP3A indukciós potenciállal nem rendelkező gyógyszerek alkalmazása. A maribavir és az erős citokróm P450 3A (CYP3A) induktor rifampicin, rifabutin vagy közönséges orbáncfű együttes alkalmazása nem javasolt.

Ha a maribavir és más erős vagy közepes fokú CYP3A-induktorok (például karbamazepin, efavirenz, fenobarbitál és fenitoin) együttes alkalmazása nem kerülhető el, a maribavir dózisát napi kétszer 1200 mg-ra kell emelni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A maribavir hatása más gyógyszerekre

A maribavir és valganciklovir vagy ganciklovir együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A maribavir antagonizálhatja a ganciklovir és a valganciklovir antivirális hatását a ganciklovir és a valganciklovir aktivációjához/foszforilációjához szükséges humán CMV UL97 szerin/treonin-kináz gátlása révén (lásd 4.3 és 5.1 pont).

In vitro és klinikai interakciós eredmények alapján terápiás koncentrációk mellett nem várhatók klinikailag jelentős kölcsönhatások, ha a maribavirt a következők szubsztrátjaival együtt alkalmazzák: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 és 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; epesó-exportpumpa (BSEP); multidrog- és toxinkiválasztó fehérje (multidrug and toxin extrusion protein, MATE)/2K; szerves aniontranszporter (OAT)1, szerves kationtranszporter (OCT)1 és OCT2; szerves aniontranszporter polipeptid (OATP)1B1 és OATP1B3 (1. táblázat és 5.2 pont).

A maribavir a CYP1A2 enzim induktoraként működött *in vitro* körülmények között. Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek kizárnák a CYP1A2 *in vivo* indukciójából eredő interakciós kockázatot. Ezért a maribavir és a szűk terápiás tartománnyal rendelkező, CYP1A2 érzékeny szubsztrátjainak számító gyógyszerek (pl. tizanidin és teofillin) egyidejű alkalmazása kerülendő, mivel fennáll a CYP1A2-szubsztrátok hatástalanságának kockázata.

A maribavir takrolimusszal történő együttes alkalmazása emelte a takrolimusz plazmakoncentrációját (lásd 1. táblázat). Ha a maribavirral együtt alkalmazzák a takrolimusz, ciklosporin, everolimusz vagy szirolimusz immunszuppresszánsokat, akkor az immunszuppresszánsok szintjét gyakran kell ellenőrizni a maribavir-kezelés során, különösen a maribavir-kezelés kezdetekor és a kezelés felfüggesztése után, illetve szükség szerint módosítani kell a dózisukat (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

A maribavir klinikailag releváns koncentrációkban gátolta *in vitro* körülmények között a P-gp transzportert. Egy klinikai vizsgálatban a maribavir egyidejű alkalmazása növelte a digoxin plazmakoncentrációját (lásd 1. táblázat). Ezért óvatosan kell eljárni, ha a maribavirt és az érzékeny P-gp szubsztrátokat (pl. digoxint, dabigatránt) együtt alkalmazzák. A szérum digoxinkoncentrációját ellenőrizni kell, és szükség esetén csökkenteni kell a digoxin dózisát (lásd 1. táblázat).

A maribavir klinikailag releváns koncentrációkban *in vitro* körülmények között gátolta a BCRP-transzportert. Emiatt a maribavir együttes alkalmazása érzékeny BCRP-szubsztrátokkal, például rozuvasztatinnal, várhatóan emeli az expozíciót és nemkívánatos hatásokat eredményez.

In vitro a maribavir gátolja az OAT3 fehérjét, emiatt megemelkedhet az OAT3 által transzportált gyógyszerek plazmakoncentrációja (pl. ciprofloxacín, imipenem és cilasztatin).

In vitro a maribavir gátolja a MATE1 fehérjét. Nincs arra vonatkozó klinikai adat, hogy a maribavir és az érzékeny MATE1-szubsztrátok (pl. metformin) együttes alkalmazása klinikailag releváns kölcsönhatásokhoz vezethet-e.

Általános tudnivalók

Ha az egyidejűleg szedett gyógyszerek dózisát módosítják a maribavir-kezelés miatt, a dózist a maribavir-kezelés befejezése után újra módosítani kell. Az 1. táblázat bemutatja az igazolt vagy potenciálisan klinikailag szignifikáns gyógyszerkölcsönhatásokat. A leírt gyógyszerkölcsönhatások a

maribavirral végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy olyan megjósolt gyógyszerkölsönhatások, amelyek a maribavirral kapcsolatban előfordulhatnak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

1. táblázat: Kölcsönhatások és adagolási javaslatok más gyógyszerekre vonatkozóan.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A hatás az értékek geometriai átlagaival kifejezve (90%-os CI) (valószínű hatásmechanizmus)	Ajánlások a maribavirral történő együttes alkalmazásra
Savcsökkentő hatóanyagok		
antacidumok (alumínium- és magnézium-hidroxid orális szuszpenzió) (20 ml egyszeri dózis, 100 mg egyszeri dózis maribavir)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83, 0,96) C _{max} 0,84 (0,75, 0,94)	Dózismódosítás nem szükséges.
famotidin	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↔ maribavir	Dózismódosítás nem szükséges.
pantoprazol	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↔ maribavir	Dózismódosítás nem szükséges.
omeprazol	↔ maribavir ↑ plazma omeprazol/5-hidroxi-omeprazol koncentráció aránya 1,71 (1,51, 1,92) adagolás után 2 órával (CYP2C19 gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Antiaritmiás szerek		
digoxin (0,5 mg egyszeri dózis, 400 mg maribavir naponta kétszer)	↔ digoxin AUC 1,21 (1,10, 1,32) C _{max} 1,25 (1,13, 1,38) (P-gp gátlás)	Óvatosság szükséges, ha a maribavirt együtt alkalmazzák digoxinnal. Monitorozni kell a szérum digoxinkoncentrációját. Az érzékeny P-gp szubsztrátok, például digoxin dózisének lehet, hogy csökkenteni kell, ha együtt alkalmazzák maribavirral.
Antibiotikumok		
klaritromicin	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↑ maribavir (CYP3A gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Antikonvulzív szerek		
karbamazepin fenobarbitál fenitoin	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↓ maribavir (CYP3A indukció)	Javasolt a maribavir dózisének naponta kétszer 1200 mg-ra történő módosítása, ha az itt felsorolt antikonvulzív szerekkel együtt alkalmazzák.
Antifungális szerek		
ketokonazol (400 mg egyszeri dózis, 400 mg egyszeri dózis maribavir)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44, 1,63) C _{max} 1,10 (1,01, 1,19) (CYP3A és P-gp gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
vorikonazol (200 mg naponta kétszer, 400 mg maribavir naponta kétszer)	Várt: ↑ maribavir (CYP3A gátlás) ↔ vorikonazol AUC 0,93 (0,83, 1,05) C _{max} 1,00 (0,87, 1,15) (CYP2C19 gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A hatás az értékek geometriai átlagaival kifejezve (90%-os CI) (valószínű hatásmechanizmus)	Ajánlások a maribavirral történő együttes alkalmazásra
Antihypertensivumok		
diltiazem	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↑ maribavir (CYP3A gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Antimycobacterialis szerek		
rifabutin	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↓ maribavir (CYP3A indukció)	A maribavir és a rifabutin egyidejű alkalmazása nem javasolt, mivel a rifabutin csökkentheti a maribavir hatásosságát.
rifampicin (600 mg naponta egyszer, 400 mg maribavir naponta kétszer)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36, 0,44) C _{max} 0,61 (0,52, 0,72) C _{mélyponti} 0,18 (0,14, 0,25) (CYP3A és CYP1A2 indukció)	A maribavir és a rifampicin egyidejű alkalmazása nem javasolt, mivel a rifampicin csökkentheti a maribavir hatásosságát.
Antitussivumok		
dextrometorfán (30 mg egyszeri dózis, 400 mg maribavir naponta kétszer)	↔ dextrorfán AUC 0,97 (0,94, 1,00) C _{max} 0,94 (0,88, 1,01) (CYP2D6 gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Központi idegrendszeri stimulánsok		
Gyógynövénykészítmények		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↓ maribavir (CYP3A indukció)	A maribavir és a közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása nem javasolt, mivel a közönséges orbáncfű csökkentheti a maribavir hatásosságát.
HIV-vírus elleni szerek		
Nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok		
Efavirenz Etravirin Nevirapin	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↓ maribavir (CYP3A indukció)	Javasolt a maribavir dózisának naponta kétszer 1200 mg-ra történő növelése, ha az alábbi nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal együtt alkalmazzák.
Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok		
Tenofovir-dizoproxil Tenofovir-alafenamid Abakavir Lamivudin Emtricitabin	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↔ maribavir ↔ nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok	Dózismódosítás nem szükséges.
Proteáz-inhibitorok		
ritonavirral, mint hatásfokozóval együtt adott proteáz inhibitorok (atazanavir, darunavir, lopinavir)	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↑ maribavir (CYP3A gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Integráz-szál-transzfer inhibitorok		
dolutegravir	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A hatás az értékek geometriai átlagaival kifejezve (90%-os CI) (valószínű hatásmechanizmus)	Ajánlások a maribavirral történő együttes alkalmazásra
HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok		
atorvasztatin fluvasztatin szimvasztatin	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↑ HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok (BCRP-gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
rozuvasztatin ^a	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↑ rozuvasztatin (BCRP-gátlás)	A beteget szorosan monitorozni kell a rozuvasztattal kapcsolatos események, különösen a myopathia és a rhabdomyolysis észlelése érdekében.
Immunszuppresszánsok		
ciklosporin ^a everolimus ^a szirolimus ^a	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↑ ciklosporin, everolimusz, szirolimusz (CYP3A/P-gp gátlás)	A ciklosporin, everolimusz és szirolimusz szintjét gyakran kell ellenőrizni, különösen a maribavir-kezelés kezdete és abbahagyása után, illetve a dózist módosítani kell, ha szükséges.
takrolimus ^a	↑ takrolimusz AUC 1,51 (1,39, 1,65) C _{max} 1,38 (1,20, 1,57) C _{mélyponti} 1,57 (1,41, 1,74) (CYP3A/P-gp gátlás)	A takrolimusz szintjét gyakran kell ellenőrizni, különösen a maribavir-kezelés kezdete és abbahagyása után, illetve a dózist módosítani, ha szükséges.
Orális antikoagulánsok		
warfarin (10 mg egyszeri dózis, 400 mg maribavir naponta kétszer)	↔ S-warfarin AUC 1,01 (0,95, 1,07) (CYP2C9 gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Orális fogamzásgátlók		
szisztémásan ható orális fogamzásgátló szteroidok	A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várt: ↔ orális fogamzásgátlók (CYP3A gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Szedatívumok		
midazolám (0,075 mg/ttkg egyszeri dózis, maribavir 400 mg naponta kétszer 7 napon keresztül)	↔ midazolám AUC 0,89 (0,79, 1,00) C _{max} 0,82 (0,70, 0,96)	Dózismódosítás nem szükséges.

↑ = emelkedés, ↓ = csökkenés, ↔ = nincs változás

CI = konfidenciaintervallum

*AUC_{0-∞} egyszeri dózishoz, AUC₀₋₁₂ napi kétszeri dózishoz.

Megjegyzés: a táblázat nem átfogó, hanem példákat ad a klinikailag releváns kölcsönhatásokra.

^a Olvassa el a vonatkozó felírási információkat.

Gyermekek és serdülők

A kölcsönhatás-vizsgálatokat kizárólag felnőtteknél végezték.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkre vonatkozóan a maribavir alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok.

Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A LIVTENCITY alkalmazása

nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A maribavir várhatóan nem befolyásolja a szisztémásan ható orális fogamzásgátló szteroidok plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a maribavir vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A LIVTENCITY-kezelés során a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A LIVTENCITY-vel nem végeztek termékenységi vizsgálatokat embereknél. Patkányok kombinált termékenységi és embryofoetális fejlődési vizsgálataiban nem jegyezték fel a termékenységre és a reprodukciós teljesítményre utaló hatásokat, azonban a spermiumok egyenes vonalú mozgási sebességének csökkenését figyelték meg ≥ 100 mg/ttkg/nap dózisoknál (amely becslések szerint < 1 -szerese a humán expozíciónak a javasolt humán dózisonál [recommended human dose, RHD]). Nem-klinikai vizsgálatokban a LIVTENCITY sem patkányoknál, sem majmoknál nem volt hatással a reprodukciós szervekre, sem hímeknél, sem nőstényeknél (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LIVTENCITY nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A nemkívánatos eseményeket a kezelési szakasz és az utánkövetési szakasz során, a 20. vizsgálati hétig gyűjtötték a III. fázisú vizsgálatban (lásd 5.1 pont). A LIVTENCITY-expozíció átlaga (SD) 48,6 (13,82) nap, maximális időtartama pedig 60 nap volt. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások – amelyek a résztvevők legalább 10%-ánál előfordultak a LIVTENCITY-csoportban – az alábbiak voltak: ízérez zavár (46%), hányinger (21%), hasmenés (19%), hányás (14%) és kimerültség (12%). A leggyakrabban jelentett súlyos nemkívánatos hatások a hasmenés (2%), a hányinger, a testtömegcsökkenés, a kimerültség, az immunszuppresszáns gyógyszerek szintjének emelkedése és a hányás voltak (ezek $< 1\%$ -nál jelentek meg).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alább leírt mellékhatások szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ között), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ között), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$ között), és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

2. táblázat: A LIVTENCITY-vel kapcsolatban meghatározott nemkívánatos hatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Ízérzészavar*
	Gyakori	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, hányinger, hányás
	Gyakori	Gyomortáji fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Kimerültség
	Gyakori	Csökkent étvágy
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Immunszuppresszáns gyógyszer szintjének emelkedése*, testtömegcsökkenés

Kiválasztott mellékhatások ismertetése*

Ízérzészavar

Ízérzészavar (magában foglalja a jelentett, preferált kifejezéseket: ageusia, dysgeusia, hypogeusia és ízlelészavar) a LIVTENCITY-vel kezelt betegek 46%-ánál jelentkezett. Ezen események miatt ritkán állították le a LIVTENCITY-kezelést (0,9%), és a legtöbb beteg esetén ezek elmúltak, amíg a beteg kapta a terápiát (37%) vagy a terápia leállítása utáni 7 napon belül (medián érték) (Kaplan-Meier becslés, 95%-os CI: 4–8 nap).

Immunszuppresszánsok plazmaszintjének emelkedése

Az immunszuppresszáns gyógyszerek szintjének emelkedése (amely az immunszuppresszáns gyógyszer szintjének emelkedése és a gyógyszer szintjének emelkedése preferált kifejezésekből áll) a LIVTENCITY-vel kezelt betegek 9%-ánál fordult elő. A LIVTENCITY emelheti a szűk terápiás tartományú, CYP3A és/vagy P-gp szubsztrát immunszuppresszánsok koncentrációját (beleértve a takrolimuszt, ciklosporint, szirolimuszt és everolimuszt). (Lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont.)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A 303 számú vizsgálatban egyszeri extra dózissal történő véletlen túlادagolás 1 LIVTENCITY-vel kezelt résztvevőnél fordult elő a 13. napon (1200 mg teljes napi dózis). Nem jelentettek nemkívánatos hatásokat.

A 202 számú vizsgálatban 40 résztvevőnek adtak 800 mg-os dózist naponta kétszer, és 40 résztvevőnek adtak 1200 mg-ot naponta kétszer, átlagosan körülbelül 90 napon keresztül. A 203 számú vizsgálatban 40 résztvevőnek adtak 800 mg-os dózist naponta kétszer, és 39 résztvevőnek adtak 1200 mg-ot naponta kétszer, maximum 177 napon keresztül. A biztonságossági profilban egyik vizsgálatnál sem találtak érdemleges különbségeket, összehasonlítva a naponta kétszer 400 mg-ot kapó csoporttal a 303 számú vizsgálatban, ahol a résztvevők maximum 60 napig szedtek maribavirt.

A maribavirnak nincs specifikus antidótuma. Túlادagolás esetén javasolt a beteget monitorozni a nemkívánatos hatások észlelése érdekében, illetve meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést. A maribavir magas plazmafehérje-kötődése miatt nem valószínű, hogy a dialízis szignifikánsan csökkentené a maribavir plazmakoncentrációját.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antivirális szerek, közvetlenül ható antivirális szerek; ATC-kód: J05AX10.

Hatásmechanizmus

A maribavir az UL97 proteinkináz kompetitív inhibitora. Az UL97 gátlása a vírus-DNS replikációs fázisában történik, amely során az UL97 szerin/reonin-kináz kompetitív gátlása történik, így az ATP nem tud bekötődni a kináz ATP-kötőhelyére, ami – anélkül, hogy befolyásolná a konkatemer érési folyamatát – akadályozza a foszfáttranszfert, gátolja a CMV-DNS replikációját és érését, a CMV-DNS enkapszidációját, és a CMV-DNS sejtmagból történő kijutását.

Antivirális aktivitás

A maribavir gátolta a humán CMV replikációt a vírushozam-csökkentési, DNS-hibridizációs és plakkredukciós assay-kben, humán tüdő fibroblast sejtvonalon (MRC-5), humán embrionális vese (HEK) és humán fityma-fibroblaszt (MRHF) sejtekben. Az EC_{50} értékek 0,03-tól 2,2 μM -ig terjedtek a sejtvonaltól és az assay típusától függően. A maribavir sejtenyészeten mért antivirális aktivitását is értékelték a CMV klinikai izolátumaival szemben. A medián EC_{50} értékek DNS-hibridizációs assay-k használatkor 0,1 μM ($n = 10$, tartomány: 0,03–0,13 μM) és plakkredukciós assay használatkor 0,28 μM ($n = 10$, tartomány 0,12–0,56 μM) voltak. Nem találtak szignifikáns különbséget a négy humán CMV glikoprotein B genotípus EC_{50} értékei között ($N = 2, 1, 4, \text{ és } 1$ a gB1, gB2, gB3, és gB4-hez, sorrendben).

Kombinált antivirális aktivitás

A maribavir más antivirális hatóanyagokkal történő *in vitro* tesztelése során erős antagonizmust mutatott a ganciklovirral.

Nem figyeltek meg antagonizmust a cidofovirral, foszkarnettel és letermovirral kombinációban.

Vírusrezisztencia

Sejtenyészetek

A maribavir nem befolyásolja az UL54 kódolt DNS polimerázt, amely bizonyos mutációk esetén rezisztenciát mutat a ganciklovirra/valganciklovirra, foszkarnetre és/vagy cidofovirra. A maribavirra kialakuló rezisztenciát az UL97 génen találtak: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L és Y617del. Ezek a mutációk 3,5-szerestől > 200-szoros rezisztencia emelkedést okoztak az EC_{50} értékekben. Az UL27 gén variánsai (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC és 301311del) csak enyhe maribavir rezisztenciát okoztak (< 5-szörös emelkedés az EC_{50} értékben), míg az L335P magas maribavir rezisztenciát okozott.

Klinikai vizsgálatok

A II. fázisú 202-es és 203-as számú vizsgálatban, ahol a maribavirt 279 HSCT vagy SOT transzplantált betegnél vizsgálták, azon 29 beteg közül, akik maribavirt szedtek és először viraemia clearance-t, majd visszatérő CMV-fertőzést tapasztaltak, a kezelés utáni pUL97 genotipizálási adatok 23 betegnél mutattak kialakult T409M vagy H411Y mutációt (17 beteg) és C480F mutációt (6 beteg). A 25 beteg közül, akik nem reagáltak a > 14 napos maribavir-terápiára, 9-nél volt T409M vagy H411Y mutáció, és 5 betegnél volt C480F. További pUL27 genotipizálást 39 betegnél végeztek el a 202 számú vizsgálatban, és 43 betegnél a 203 számú vizsgálatban. Az egyetlen rezisztenciával kapcsolatos aminosav-szubsztitúció a pUL27 génben, amit nem detektáltak a kiinduláskor, a G344D

volt. A pUL27 és pUL97 rekombinánsok fenotípus-analízise kimutatta, hogy a pUL97 gén T409M, H411Y és C480F mutációi sorrendben 78-szoros, 15-szörös és 224-szeres növekedést okoztak a maribavir EC₅₀ értékében, szemben a vad típussal, míg a pUL27 mutációja, a G344D nem mutatott különbséget a maribavir EC₅₀ értékében a vad típussal összehasonlítva.

A 303-as számú III. fázisú vizsgálatban, amely a maribavirt értékelte valganciklovirra/ganciklovirra fenotípus szerint rezisztens betegeknél, a maribavirt szedő betegeknél elvégezték a pUL97 és pUL27 teljes kódoló régióinak DNS-szekvenálását 134 párosított szekvencián. A kezelésből adódó pUL97 szubsztitúciókat [F342Y (4,5-szeres), T409M (78-szoros), H411L/N/Y (69-, 9-, és 12-szeres) és/vagy C480F (224-szeres)] 60 résztvevőnél mutatták ki és a válasz hiányával voltak összefüggésben (47 résztvevőt sikertelenül kezeltek és 13 résztvevőnél alakult ki relapszus). Egy, a kiinduláskor pUL27 L193F szubsztitúcióval (2,6-szorosan csökkent az érzékenység a maribavirra) rendelkező résztvevő nem teljesítette az elsődleges végpontot. Emellett a következő többszörös mutációk voltak összefüggésben a kezelésre adott válasz hiányával; F342Y+T409M+H411N (78-szoros), C480F+H411L+H411Y (224-szeres), F342Y+H411Y (56-szoros), T409M+C480F (224-szeres) és H411Y+C480F (224-szeres).

Keresztrezisztencia

Megfigyelték a maribavir és a ganciklovir/valganciklovir (vGCV/GCV) közötti keresztrezisztenciát sejtenyészetekben és klinikai vizsgálatokban is. A 303-as számú III. fázisú vizsgálatban a maribavir vizsgálati karon összesen 44 betegnél lépett fel a kezelés miatti rezisztenciával összefüggő szubsztitúció (resistance associated substitutions, RAS) a vizsgálóorvos által kijelölt kezelés (investigator assigned treatment, IAT) ellen. Közülük 24 rendelkezett kezelésből adódó C480F vagy F342Y RAS-sal, mindkettő keresztrezisztenciát mutat a ganciklovirrel/valganciklovirrel és a maribavirrel szemben. Ezen 24 beteg közül 1 (4%) érte el az elsődleges végpontot. A 44 betegből csak 8 beteg érte el az elsődleges végpontot.

A pUL97 vGCV/GCV rezisztenciához kapcsolódó szubsztitúciók F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L és Y617del > 4,5-szeres mértékben csökkentik a maribavirra való érzékenységet. Más vGCV/GCV rezisztencia-útvonalakat nem értékelték a maribavir keresztrezisztenciájával kapcsolatban. A pUL54 DNS-polimeráz szubsztitúciók, amelyek a vGCV/GCV-, cidofovir- vagy foszkarnet-rezisztenciát okoztak, érzékenyek maradtak a maribavirra.

A pUL97 F342Y és C480F szubsztitúciók maribavir-kezelés okozta rezisztencia miatt kialakuló szubsztitúciók, amelyek > 1,5-szeresen csökkent vGCV/GCV-érzékenységet okoznak; ez a csökkenés összefügg a vGCV/GCV fenotípusos rezisztenciával. A vGCV/GCV keresztrezisztencia klinikai szignifikanciáját az ilyen szubsztitúciók esetén nem határozták meg. A maribavirra rezisztens vírus érzékeny maradt cidofovirra és foszkarnetre. Nem áll rendelkezésre adat azzal kapcsolatban, hogy bármelyik pUL27 maribavir rezisztenciát okozó szubsztitúciót értékelték-e vGCV/GCV, cidofovir vagy foszkarnet keresztrezisztenciával kapcsolatban. A pUL27-hez rendelhető gyógyszerek rezisztenciát okozó szubsztitúcióinak hiánya miatt a pUL27 maribavir szubsztitúciók esetén nem várható a keresztrezisztencia.

Klinikai hatásosság

A LIVTENCITY hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos superiorityvizsgálatban (SHP620-303 vizsgálat) értékelték, szemben a vizsgálóorvos által kijelölt kezeléssel (IAT), 352 CMV-fertőzésben szenvedő HSCT és SOT recipiensnél, akik nem reagáltak a ganciklovir-, valganciklovir-, foszkarnet- vagy cidofovir-kezelésre, beleértve az igazolt 1 vagy több CMV-ellenes szerre rezisztens vagy anélküli CMV-fertőzéseket. A nem reagáló CMV-fertőzést akkor állapították meg, ha a teljes vér vagy plazma CMV DNS-szintjének > 1 log₁₀ mértékű csökkenését nem sikerült elérni egy 14 napos vagy annál hosszabb, intravénás ganciklovir/per os valganciklovir, intravénás foszkarnet vagy intravénás cidofovir kezelési periódus után. Ez a definíció az aktuális CMV-fertőzésre és a legtöbb adott CMV-elleni szerre vonatkozik.

A betegeket később a transzplantáció típusa (HSCT vagy SOT) és a beválasztáskori CMV DNS-szintek alapján osztályozták, majd 2:1 arányban randomizálták őket a LIVTENCITY naponta kétszer 400 mg vagy IAT (ganciklovir, valganciklovir, foszkarnet vagy cidofovir) csoportba; a kezelési periódus 8 hetes volt, az utánkövetés pedig 12 hétig tartott.

A vizsgálati résztvevők átlagéletkora 53 év volt, és a legtöbb résztvevő férfi (61%), fehér (76%) és nem hispán vagy latino (83%) volt, hasonló eloszlási aránnyal mindkét kezelési csoportban. A kiindulási betegséggel kapcsolatos jellemzőket a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: A 303 számú vizsgálat vizsgálati populációjának kiindulási betegséggel kapcsolatos jellemzők összefoglalója.

Jellemző ^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg naponta kétszer (N = 235)
IAT-kezelés a randomizáció előtt, n (%)^b		
Ganciklovir/valganciklovir	98 (84)	204 (87)
Foszkarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT-kezelés a randomizáció után, n (%)		
Foszkarnet	47 (41)	n/a
Ganciklovir/valganciklovir	56 (48)	n/a
Cidofovir	6 (5)	n/a
Foszkarnet + ganciklovir/valganciklovir	7 (6)	n/a
Transzplantátum típusa, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Vese ^d	32 (46)	74 (52)
Tüdő ^d	22 (32)	40 (28)
Szív ^d	9 (13)	14 (10)
Többféle ^d	5 (7)	5 (4)
Máj ^d	1 (1)	6 (4)
Hasnyálmirigy ^d	0	2 (1)
Bél ^d	0	1 (1)
A CMV DNS-szintek kategóriája, ahogy a központi laboratórium jelentette, n (%)^e		
Magas	7 (6)	14 (6)
Közepes	25 (21)	68 (29)
Alacsony	85 (73)	153 (65)
Tünetekkel járó, kiindulási CMV-fertőzés^f		
Nem	109 (93)	214 (91)
Igen ^f	8 (7)	21 (9)
CMV-szindróma (csak SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Szöveti invazív betegség, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = citomegalovírus, DNS = dezoxiribonukleinsav, HSCT = hematopoetikusőssejt-transzplantáció, IAT = vizsgáló által kijelölt CMV-ellenes kezelés, max = maximum, min = minimum, N = betegek száma, SOT = szolid szerv-transzplantáció.

^a A kiindulást a vizsgálatban meghatározott kezelés első dózisének dátumakor vagy az előtt mért értéként határozták meg vagy azoknál a betegeknél, akik nem kaptak a vizsgálatban meghatározott készítményt, a randomizálás dátuma volt a kiindulás.

^b A százalékkérték a randomizált halmazban lévő betegek számán alapul minden oszlopban. A legutóbbi CMV-elleni szer, amelyet a nem reagálásra vonatkozó beválasztási kritérium megerősítésére használtak.

^c A legutóbbi transzplantátum.

^d A százalékkértékek a kategóriában lévő betegek számán alapulnak.

^e Az analízishez a vírusterhelést a kiindulási központi laboratóriumi plazma CMV DNS qPCR eredményei alapján határozták meg: magas ($\geq 91\ 000$ NE/ml), közepes (≥ 9100 és $< 91\ 000$ NE/ml), és alacsony (< 9100 NE/ml).

^f Az Endpoint Adjudication Committee (EAC, Végpont Értékelő Bizottság) által megerősítve.

^g A betegek CMV-szindrómában vagy szöveti invazív betegségben szenvedhetnek.

Az elsődleges hatásossági végpont a megerősített CMV viraemia clearance volt (a plazma CMV-DNS koncentrációja a mennyiségi meghatározás alsó határa alá esett) a 8. héten, függetlenül attól, hogy a vizsgálatban adott kezelést az elrendelt 8 hét vége előtt felfüggesztették-e vagy sem. A kulcsfontosságú másodlagos végpont a 8. héten elért CMV viraemia clearance és a CMV-fertőzés tüneteinek kontrollja volt, amely kezelési hatás a vizsgálat 16. hetéig megtartott maradt. A CMV-fertőzés tüneteinek kontrollja a kiinduláskor tüneteket mutató betegeknél a szöveti invazív betegség vagy a CMV-szindróma megszűnése vagy javulása volt, a kiinduláskor tünetmentes betegeknél az új tünetek megjelenésének hiánya volt.

Az elsődleges végpont esetében a LIVTENCITY jobb volt az IAT-hoz hasonlítva (56% vs. 24%, $p < 0,001$). A kulcsfontosságú másodlagos végpont esetében a LIVTENCITY-csoport vs. az IAT-csoport 19% vs. 10% értéket mutatott a CMV viraemia clearance és a CMV-fertőzés tüneteinek kontrollja szempontjából ($p = 0,013$) (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: A 303-as számú vizsgálat elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontjainak analízise (randomizált elrendezés)

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg naponta kétszer (N = 235) n (%)
Elsődleges végpont: CMV viraemia clearance válasz a 8. héten		
Teljes		
Reagálók	28 (24)	131 (56)
Módosított különbség a reagálók arányában (95%-os CI) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
p-érték: módosítva ^a		< 0,001
Kulcsfontosságú másodlagos végpont: A CMV viraemia clearance elérése és a CMV-fertőzés tüneteinek kontrollja^b a 8. héten, a 16. hétig fenntartva^b		
Teljes		
Reagálók	12 (10)	44 (19)
Módosított különbség a reagálók arányában (95%-os CI) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
p-érték: Módosítva ^a		0,013

CI = konfidenciaintervallum; CMV = citomegalovírus; HSCT = hematopoetikusőssejt-transzplantáció; IAT = vizsgáló által elrendelt CMV-elleni kezelés; N = betegek száma; SOT = szolid szerv-transzplantáció.

^a Cochran-Mantel-Haenszel súlyozott átlag megközelítést alkalmaztak az arány módosított különbségéhez (maribavir-IAT), a megfelelő 95%-os CI-hez, és a p-értékhez, miután illesztették a transzplantátum típusához és a kiindulási plazma CMV-DNS koncentrációhoz.

^b A CMV-fertőzés tüneteinek kontrollja a kiinduláskor tüneteket mutató betegeknél a szöveti invazív betegség vagy a CMV-szindróma megszűnése vagy javulása volt, a kiinduláskor tünetmentes betegeknél az új tünetek megjelenésének hiánya volt.

A kezelés hatása konzisztens volt a transzplantátum típusától, a korcsoporttól és a kiinduláskori CMV szindróma/betegség meglététől függetlenül. Ennek ellenére a LIVTENCITY kevésbé volt hatásos az emelkedett CMV DNS szintekkel ($\geq 50\,000$ NE/ml) rendelkező alanyok esetén, valamint genotípusos rezisztencia hiányában (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: Válaszadók százalékos aránya alcsoportonként a 303-as számú vizsgálatban

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg naponta kétszer (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Transzplantátum típusa				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Kiindulási CMV DNS vírusterhelés				
Alacsony	21/85	25	95/153	62
Közepes/magas	7/32	22	36/82	44
Genotípusos rezisztencia más CMV elleni szerekkel szemben				
Igen	14/69	20	76/121	63
Nem	11/34	32	42/96	44
CMV-szindróma/betegség a kiinduláskor				
Igen	1/8	13	10/21	48
Nem	27/109	25	121/214	57
Korcsoport				
18–44 év	8/32	25	28/55	51
45–64 év	19/69	28	71/126	56
≥ 65 év	1/16	6	32/54	59

CMV = citomegalovírus, DNS = deoxiribonukleinsav, HSCT = hematopoetikusőssejt-transzplantáció, SOT = szolid szerv-transzplantáció

Ismételt kialakulás

A CMV viraemia másodlagos végpontját a maribavirrel kezelt betegek 57%-ánál és az IAT-vel kezelt betegek 34%-ánál jelentették. Közülük a maribavirt kapó csoportban 18%-nál újult ki a CMV viraemia a kezelés során, míg ennek aránya 12% volt az IAT-t kapó csoportban. A követés során a CMV viraemia kiújulását a maribavirrel kezelt csoport betegeinek 39%-ánál és az IAT-vel kezelt csoport betegeinek 22%-ánál jelentették.

Teljes halálozás: A bármely okból eredő halálozásokat az egész vizsgálat időtartama alatt értékelték. A vizsgálat során a résztvevők hasonló százalékban haltak meg mindkét kezelési csoportban (maribavir 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a LIVTENCITY vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően, a citomegalovírus-fertőzés kezelése kapcsán (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A maribavir farmakológiai aktivitása az anyavegyületnek köszönhető. A maribavir farmakokinetikáját szájon át történő alkalmazás után, egészséges résztvevőknél és transzplantált betegeknél elemezték. A maribavir-expozíció körülbelül dózisarányosan emelkedik. Egészséges résztvevőknél a dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC_{0-t} érték 101 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a C_{max} érték 16,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ és a C_{mélyponti} érték 2,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mértani átlagok) volt a napi kétszer 400 mg szájon át alkalmazott maribavir dózis esetén.

Alább tekintheti meg a transzplantált betegeknek a maribavir dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozícióját napi kétszer 400 mg dózis szájon át történő alkalmazása után, a populáció farmakokinetikai analízise alapján. Az egyensúlyi állapotot 2 nap alatt éri el, az akkumulációs arány 1,47 volt az AUC és 1,37 a C_{max} esetében. Az egyéneken belüli (< 22%) és egyének közötti variabilitás (< 37%) a maribavir PK-paraméterei esetében alacsony-közepes.

6. táblázat: A maribavir farmakokinetikai tulajdonságai transzplantált betegeknek a populáció farmakokinetikai analízise alapján

Paraméter GM (% CV)	AUC _{0-tau} µg*h/ml	C _{max} µg/ml	C _{mélyponti} µg/ml
Maribavir 400 mg naponta kétszer	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
GM: Geometriai átlag, % CV: geometriai variációs együttható			

Felszívódás

A maribavir gyorsan felszívódott, a plazma-csúcskoncentrációt 1,0–3,0 órával az adagolás után érte el. A maribavir-expozíció nem változik a tabletták összetörése, az összetört tabletták nazogasztrikus/orogasztrikus szondán keresztül, protonpumpa-gátlókkal (PPI), hisztamin H₂-receptor antagonistákkal (H₂ blokkolókkal) vagy antacidokkal történő együttes alkalmazása során sem.

Étel hatása

Egészséges egyéneknek nagy zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étellel együtt szájon át adott, egyszeri 400 mg dózisú maribavir teljes expozíciója (AUC) nem változott, a C_{max} értéke pedig 28%-kal csökkent, amelyet nem tekintettek klinikailag relevánsnak.

Eloszlás

A populáció farmakokinetikai analízisei alapján a látszólagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért megoszlási térfogat 24,9 l-re becsülhető.

A maribavir *in vitro* kötődése a humán plazmafehérjékhez 98,0% volt a 0,05-200 µg/ml koncentrációs tartományban. A maribavir *ex vivo* fehérjekötődése (98,5%-99,0%) egybevág az *in vitro* adatokkal; nem figyeltek meg nyilvánvaló különbségeket a (közepesen súlyos) máj- vagy (enyhe, közepesen súlyos, súlyos) vesekárosodásban szenvedő, humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzött, vagy transzplantált betegeknek sem.

A maribavir átjuthat a vér-agy gáton, de a központi idegrendszeri penetráció várhatóan alacsony lesz a plazmaszintekhez viszonyítva (4.4 és 5.3 pont).

In vitro adatok azt mutatják, hogy a maribavir a P-glikoprotein (P-gp), a emlőrákrezisztencia-fehérje (breast cancer resistance protein, BCRP) és a szerves kationtranszporter-1 (organic cation transporter 1, OCT1) transzporterek szubsztrátja. A maribavir plazmakoncentrációjában a P-gp/BCRP/OCT1 gátlása miatt bekövetkezett változások klinikailag nem voltak jelentősek.

Biotranszformáció

A maribavir elsősorban májmetabolizmus útján eliminálódik a CYP3A4 által (elsődleges metabolikus útvonal, a metabolizált frakciót legalább 35%-ra becsülik), a másodlagosan a CYP1A2 (a metabolizált frakció nem több mint 25%) járul hozzá. A maribavir fő metabolitja az izopropil-rész N-dealkilációjával alakul ki, és farmakológiailag inaktívnek tekinthető. A fő metabolit metabolikus aránya a plazmában 0,15-0,20 volt. Több UGT enzim, név szerint az UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 és feltehetően az UGT1A9 is részt vesz az embereknél a maribavir glükuronidációjában, azonban a glükuronidációhoz való hozzájárulásuk a maribavir teljes clearance-ét illetően az *in vitro* adatok alapján alacsony.

In vitro vizsgálatok alapján a maribavir metabolizmusát a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10, vagy UGT2B15 enzimek nem befolyásolják.

Elimináció

A maribavir eliminációs felezési idejét és orális clearance-ét transzplantált betegeknél 4,3 órára és 2,67 l/óra becsülik. Szájon át alkalmazott [¹⁴C]-maribavir egyszeri alkalmazása után körülbelül a radioaktivitás 61%-át mérték vissza a vizeletből és 14%-át a székletből, elsősorban a fő és inaktív metabolitból. A maribavir minimális mértékben ürül változatlan formában a vizelettel.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A maribavir összesített PK-paraméterein egyszeri 400 mg maribavir alkalmazása után enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos (a kreatinin-clearance 12–70 ml/perc) vesekárosodás esetén sem figyeltek meg klinikailag szignifikáns hatást. A különbség a maribavir PK-paramétereiben az enyhe/közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás esetén és a normális vesefunkcióval rendelkező betegek között < 9% volt. A maribavir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, így nem valószínű, hogy a hemodialízis vagy a peritoneális dialízis a maribavirt szignifikáns mértékben eltávolítaná.

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodás (Child-Pugh B stádium, 7-9 pont) esetén nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns hatást az összesített vagy nem kötött maribavir PK-paraméterein egyszeri 200 mg maribavir alkalmazása esetén. Egészséges kontroll résztvevőkkel összehasonlítva az AUC 26%-kal, a C_{max} 35%-kal magasabb volt a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Nem ismert, hogy a maribavir-expozíció emelkedik-e a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Kor, nem, rassz, etnikai hovatartozás és testtömeg

A kor (18-79 év), nem, rassz (fehér bőrű, fekete bőrű, ázsiai vagy más), etnikai hovatartozás (hispan/latino vagy nem hispan/latino) és testtömeg (36–141 kg) nem volt klinikailag szignifikáns hatással a maribavir farmakokinetikájára a populáció PK-analízise alapján.

Transzplantáció típusok

A transzplantáció típusa (HSCT vagy SOT), vagy a SOT típusa (máj, tüdő, vese vagy szív), illetve a gasztrointesztinális (GI) graft-versus-host betegség (GvHD) jelenléte nincs klinikailag szignifikáns hatással a maribavir farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános tudnivalók

Patkányoknál és majmokban regeneratív anaemiát és nyálkahártyasejt-hyperplasiát figyeltek meg az intestinalis traktusban dehidratációval együtt, amely puha vagy folyékony széklettel és (csak majmokban) elektrolit-változásokkal társuló klinikai megfigyeléseket eredményezett. A kimutatható káros hatással nem járó dózisszintet (no observed adverse effect level, NOAEL) majmokban nem állapították meg, és < 100 mg/tkg/nap volt, amely körülbelül a humán expozíció 0,25-e az ajánlott humán dózis (recommended human dose, RHD) esetén. Patkányoknál a NOAEL 25 mg/tkg/nap volt, amely a hímek esetében az RHD humán expozíció 0,05-szerese és nőstények esetében 0,1-szerese.

A maribavir nem okozott fototoxicitást *in vitro*, emiatt nem valószínű, hogy fototoxicitás alakulna ki embereknél.

A maribavirt kismértékben kimutatták a patkányok plexus choroideus-ában és a majmok agyában és agyi-gerinvelői folyadékában (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Karcinogén hatás

Patkányoknál nem azonosítottak karcinogén potenciált 100 mg/ttkg/napos dózissal, amely a hímeknél 0,2-szerese, nőstényeknél 0,36-szorosa a humán expozíciónak az ajánlott napi dózis esetén. Hím egereknél bizonytalan emelkedést tapasztaltak a haemangioma, haemangiosarcoma és kombinált haemangioma/haemangiosarcoma előfordulásában, több szövetben, 150 mg/ttkg/napos dózissal; ennek relevanciája az emberi kockázattal kapcsolatban bizonytalan, tekintettel az alábbi tényezőkre: a hatás hiánya a nőstény egereknél vagy patkányoknál 104 héttel az adagolás után, a neoplasztikus proliferatív hatások hiánya a hím és nőstény egereknél 13 héttel az adagolás után, negatív genotoxicitási vizsgálatok, valamint az adagolás időtartama közötti különbség az emberek esetében. Patkányoknál nem figyeltek meg karcinogén hatásokat a következő kisebb, 75 mg/ttkg/napos dózissal, amely a hímeknél és nőstényeknél az RHD humán expozíció megközelítőleg 0,35-szorosa és 0,25-szorosa.

Mutagén hatás

A maribavir nem volt mutagén a bakteriális mutációs tesztben, illetve nem volt klasztogén a csontvelő mikronukleusz tesztben. Egér limfóma tesztekben a maribavir metabolikus aktivitás hiánya mellett mutagén potenciált mutatott, metabolikus aktivitás jelenlétében pedig az eredmények kétértelműek voltak. Összességében a bizonyíték súlya azt jelzi, hogy a maribavir nem mutat genotoxikus potenciált.

Reprodukció

Termékenység

Egy patkányokon végzett kombinált termékenységi és embryofoetalis fejlődési vizsgálatban a maribavir nem volt hatással a termékenységre. Azonban a hím patkányoknál a spermiumok egyenes vonalú sebességének csökkenését figyelték meg ≥ 100 mg/ttkg/napos dózisoknál (amely becslések szerint kevesebb az emberi expozíciónál a javasolt emberi dózis esetén), de ez nem volt hatással a hím termékenységre.

Prenatális és posztnatális fejlődés

Egy patkányokkal végzett kombinált termékenységi és embryofoetalis fejlődési vizsgálatban a maribavir legfeljebb 400 mg/ttkg/napos dózisban nem volt teratogén, és nem volt hatással az embryofoetalis fejlődésre. Nőstényeknél megfigyelték az életképes magzatok számának csökkenését, köszönhetően a megnövekedett korai reszorpciós és posztimplantációs veszteségeknek, a maribavir összes tesztelt dózissal, amelyek már az anyára is toxikusak voltak. A legkisebb dózis körülbelül az RHD humán expozíciójának felével egyezett meg. A patkányokkal végzett pre- és posztnatális fejlődési toxicitási vizsgálatban megfigyelték, hogy a rossz anyai gondoskodás és a csökkent testsúlynövekedés – amely a fejlődéstani mérföldkövek (fülkagyló elválása, szem kinyílása és fitymaelválás) késésével járt – miatt romlott az utódok túlélése a ≥ 150 mg/ttkg/napos maribavir dózis esetén. A posztnatális fejlődést az 50 mg/ttkg/napos dózis nem befolyásolta. Az F₁ generáció termékenységi és párzási képességét, a vemhesség fenntartásának és az utód világra hozásának képességét sem befolyásolta a legfeljebb 400 mg/ttkg/napos dózis.

Nyulaknál a maribavir nem volt teratogén 100 mg/ttkg/napos dózissal (körülbelül az RHD humán expozíciójának 0,45-szöröse).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460(i))
karboximetilkeményítő-nátrium
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)
makrogol (polietilén-glikol) (E1521)
titán-dioxid (E171)
talkum (E553b)
brilliantkék FCF alumínium lakk (EU) (E133)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

36 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekzáras kupakkal.

28 db, 56 db vagy 112 db (2×56 db-os tartály) filmtablettát tartalmazó kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. november 09.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIVTENCITY 200 mg filmtabletta
maribavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg maribavirt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta

56 db filmtabletta

112 db filmtabletta (2×56 db-os tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1672/001 28 db filmtabletta
EU/1/22/1672/002 56 db filmtabletta
EU/1/22/1672/003 112 db filmtabletta (2×56 db-os tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

LIVTENCITY 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIVTENCITY 200 mg filmtabletta
maribavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg maribavirt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta

56 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1672/001 28 db filmtabletta
EU/1/22/1672/002 56 db filmtabletta
EU/1/22/1672/003 112 db filmtabletta (2×56 db-os tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

LIVTENCITY 200 mg filmtabletta maribavir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a LIVTENCITY és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LIVTENCITY szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a LIVTENCITY-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LIVTENCITY-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LIVTENCITY és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LIVTENCITY egy vírusellenes gyógyszer, amelynek a hatóanyaga a maribavir.

Ez egy olyan gyógyszer, amelyet olyan felnőttek kezelésére alkalmaznak, akik szervátültetésen vagy csontvelő-átültetésen estek át és CMV (citomegalovírus) fertőzöttek lettek, ami nem múlt el vagy kiújult, egy másik vírusellenes készítmény alkalmazása után.

A CMV egy olyan vírus, amely sok emberben megtalálható anélkül, hogy tüneteket okozna, és általában a szervezetben marad anélkül, hogy bármilyen kárt okozna. Azonban, ha az Ön immunrendszere le van gyengülve, miután szervátültetésen vagy őssejtátültetésen esett át, magasabb a kockázata annak, hogy a CMV miatt megbetegszik.

2. Tudnivalók a LIVTENCITY szedése előtt

Ne szedje a LIVTENCITY-t:

- ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha az alábbiak közül valamelyik gyógyszert szedi:
 - ganciklovir (a CMV-fertőzés kezelésére szolgál);
 - valganciklovir (a CMV-fertőzés kezelésére szolgál).

Ne szedje a LIVTENCITY-t, amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt elkezdi szedni a LIVTENCITY-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LIVTENCITY szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha már ciklosporinnal, takrolimusszal, szirolimusszal vagy everolimusszal (ezeket a transzplantált szerv kilökődésének megelőzésére alkalmazzák) kezelik.

További vérvizsgálatokra lehet szükség ezen gyógyszerek vérszintjének ellenőrzésére. Ezen gyógyszerek magas szintje súlyos mellékhatásokat okozhat.

Gyermekek és serdülők

A LIVTENCITY nem alkalmazható 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében. Ennek oka, hogy a LIVTENCITY-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a LIVTENCITY

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a LIVTENCITY befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és más gyógyszerek is befolyásolhatják a LIVTENCITY hatását. A kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja, hogy biztonságos-e a LIVTENCITY-t más gyógyszerekkel együtt szedni.

Vannak gyógyszerek, amiket tilos a LIVTENCITY-vel együtt szedni. Lásd a „Ne szedje a LIVTENCITY-t” cím alatti listát.

Szóljon kezelőorvosának akkor is, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi. Erre azért van szükség, mert lehetséges, hogy az orvosnak meg kell változtatnia a gyógyszereit vagy a gyógyszereti adagját:

- rifabutín, rifampicin – tuberkulózis (tbc) vagy ezzel összefüggő fertőzések kezelésére;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – depresszió és alvásproblémák kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény;
- sztatinok, például atorvasztatin, fluvasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin, pravasztatin, pitavasztatin – magas koleszterinszint kezelésére;
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin – általában görcsök vagy görcsrohamok (epilepszia) kezelésére;
- efavirenz, etravirin, nevirapin – HIV-fertőzés kezelésére;
- savlekötők (alumínium- és magnézium-hidroxid tartalmú, szájon át alkalmazandó szuszpenzió) – magas gyomorsavszint miatti gyomorégés vagy emésztési zavarok kezelésére;
- famotidin – magas gyomorsavszint miatti gyomorégés vagy emésztési zavarok kezelésére;
- dígoxin – szívgyógyszer;
- klaritromicin – antibiotikum;
- ketokonazol és vorikonazol – gombás fertőzések kezelésére;
- diltiazem – szívgyógyszer;
- dextrometorfán – köhögés elleni gyógyszer;
- warfarin – véralvadásgátló;
- orális fogamzásgátló szteroidok – fogamzásgátlás;
- midazolám – nyugtatóként alkalmazzák.

Kérdezze meg a kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a gyógyszerek listájáról, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a LIVTENCITY-vel.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A LIVTENCITY alkalmazása nem javasolt terhesség során. Ennek oka, hogy nem vizsgálták terhesség esetén, így nem ismert, hogy a LIVTENCITY ártalmas-e a gyermekekre a terhesség alatt.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, vagy szoptatást tervez, a gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa erről a kezelőorvosát. A LIVTENCITY szedése közben nem javasolt a szoptatás. Nem ismert, hogy a LIVTENCITY átjuthat-e az anyatejbe, és hogy károsíthatja-e a gyermeket.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LIVTENCITY nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A LIVTENCITY nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a LIVTENCITY-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer 400 mg. Ez azt jelenti, hogy két darab 200 mg-os LIVTENCITY tablettát kell bevennie reggel, és ismét két darab 200 mg-os tablettát este. A gyógyszert étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti, egészben vagy szétörve.

Ha az előírtnál több LIVTENCITY-t vett be

Ha túl sok LIVTENCITY-t vett be, azonnal tájékoztassa a kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a LIVTENCITY-t

Ha elfelejtette bevenni az adagot és a következő szokásos adag 3 órán belül esedékes, ne vegye be a kihagyott adagot, hanem a szokásos rend szerint folytassa a gyógyszer alkalmazását. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha abbahagyja a LIVTENCITY szedését

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a LIVTENCITY szedését anélkül, hogy beszélne a kezelőorvosával. A LIVTENCITY előírás szerinti szedése biztosítja a legjobb esélyt a CMV-fertőzés és/vagy betegség megszüntetésére.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Tájékoztassa a kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- ízérzés megváltozása;
- émelygés (hányinger);
- hasmenés;
- hányás;
- fáradtság (kimerültség).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a transzplantált szerv kilökődését megelőző gyógyszerek vérszintjének az emelkedése;
- gyomor- (hasi) fájdalom;
- étvágycsökkenés;
- fejfájás;
- testsúlycsökkenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LIVTENCITY-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartálycímkén feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LIVTENCITY?

- A készítmény hatóanyaga a maribavir. 200 mg maribavirt tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok):
 - Tablettamag:
 - mikrokristályos cellulóz (E460(i)), karboximetilkeményítő-nátrium (lásd 2. pont), magnézium-sztearát (E470b).
 - Filmbevonat:
 - poli(vinil-alkohol) (E1203), makrogol (polietilén-glikol) (E1521), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), brillantkék FCF alumínium lakk (EU) (E133).

Milyen a LIVTENCITY külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A LIVTENCITY 200 mg filmtabletta kék, ovális alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta, az egyik oldalán „SHP”, a másik oldalán „620” jelöléssel.

A tabletták egy gyermekzáras kupakkal ellátott, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban vannak, amely 28 db, 56 db vagy 112 db (2×56 db-os tartály) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Írország

Gyártó
Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.