

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

LIVTENCITY 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg maribavir.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Blá, sporöskjulaga, kúpt 15,5 mm tafla, þrykkt með „SHP“ öðrum megin og „620“ hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

LIVTENCITY er ætlað til meðferðar við sýkingu af völdum cýtómeegalóveiru (CMV) og/eða sjúkdómi sem hefur ekki svarað (vegna ónæmis eða ekki) einni eða fleiri fyrri meðferðum, þ.m.t. með ganciklóvíri, valganciklóvíri, cidofovíri eða foscarneti hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eða líffæraígræðslu.

Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun veirulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphaf meðferðar með LIVTENCITY á að vera í höndum læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga sem hafa gengist undir líffæraígræðslu eða ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Skammtar

Ráðlagður skammtur LIVTENCITY er 400 mg (tvær 200 mg töflur) tvisvar á dag sem eru 800 mg á dag í 8 vikur. Þörf getur verið á aðlögun meðferðartíma byggt á klínískum sérkennum hvers sjúklings.

Samhliðagjöf með CYP3A virkja

Samhliðagjöf LIVTENCITY með öflugu cýtókróm P450 3A (CYP3A) virkjunum rifampicín, rifabútín eða jóhannesarjurt er ekki ráðlögð vegna hugsanlega minnkaðrar verkunar maribavirs.

Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf LIVTENCITY og annarra öflugra eða meðalöflugra CYP3A virkja (t.d. karbamazepín, efavirenz, fenóbarbítal og fenýtóín), á að auka skammt LIVTENCITY í 1.200 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Skammtur sem gleymist

Upplýsa skal sjúklinga um að ef skammtur af LIVTENCITY gleymist og næsta skammtataka er innan 3 klst., ættu þeir að sleppa gleymda skammtinum og halda áfram samkvæmt venjulegri áætlun. Sjúklingar eiga ekki að tvöfalda næsta skammt eða taka meira en ávísaðan skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun LIVTENCITY hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Gjöf LIVTENCITY hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi þ.m.t. sjúklingar sem eru í skilun, hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er búist við að þörf sé á skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem eru í skilun vegna mikillar próteinbindingar maribavirs í plasma (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun LIVTENCITY hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Gjöf LIVTENCITY hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er þekkt hvort útsetning fyrir maribaviri aukist umtalsvert hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi. Þess vegna er ráðlegt að gæta varúðar þegar LIVTENCITY er gefið sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun LIVTENCITY hjá sjúklingum yngri 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

LIVTENCITY er ætlað til inntöku eingöngu og má taka með eða án matar. Taka má filmuhúðuðu töfluna heila, mulda eða mulda í gegnum næringarslöngu um nef eða munn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðagjöf LIVTENCITY og ganciklovirs eða valganciklovirs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Veirufræðilegur meðferðarrestur meðan á meðferð stendur og bakslag eftir meðferð

Veirufræðilegur meðferðarrestur getur komið fram meðan á meðferð með LIVTENCITY stendur og eftir að henni er lokið. Veirufræðilegt bakslag sem verður eftir lok meðferðar kom venjulega fram innan 4 til 8 vikna eftir að meðferð var hætt. Sumar pUL97 ónæmistengdar útskiptingar af völdum maribavirs geta valdið víxlónæmi gegn gancikloviri og valgancikloviri. Hafa skal eftirlit með gildi DNA CMV og athuga ónæmistengdar stökkbreytingar hjá sjúklingum sem svara ekki meðferðinni. Hætta skal meðferð ef stökkbreytingar tengdar ónæmi gegn maribaviri greinast.

CMV sýking sem hefur áhrif á miðtaugakerfið

LIVTENCITY hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með CMV sýkingu í miðtaugakerfi. Byggt á forklínískum upplýsingum má búast við að íferð maribavirs í miðtaugakerfið sé lítil samanborið við magn í plasma (sjá kafla 5.2 og 5.3). Þess vegna er ekki gert ráð fyrir að LIVTENCITY skili árangri við meðferð á sýkingu í miðtaugakerfi af völdum CMV (t.d. mengisheilabólga).

Notkun með ónæmisbælandi lyfjum

LIVTENCITY getur aukið þéttni ónæmisbælandi lyfja sem eru hvarfefni cýtókróm P450 (CYP)3A/P-gp með þröngt lækningalegt bil (m.a. takrólímus, cýklósporín, sirólímus og everólímus). Fylgjast á reglulega með plasmabéttni þessara ónæmisbælandi lyfja meðan á meðferð með LIVTENCITY stendur, sérstaklega eftir að meðferð með LIVTENCITY er hafin og eftir að henni er hætt og aðlaga á skammta eftir þörfum (sjá kafla 4.5, 4.8 og 5.2).

Hætta á aukaverkunum eða minni meðferðaráhrifum vegna lyfjamilliverkana

Samtímis notkun LIVTENCITY ásamt tilteknum lyfjum getur valdið þekktum eða hugsanlega miklum lyfjamilliverkunum og sumar þeirra geta leitt til:

- hugsanlega klínískt mikilvægra aukaverkana vegna meiri útsetningar fyrir lyfjum sem eru gefin samtímis.
- minni meðferðaráhrifa LIVTENCITY.

Sjá skref í töflu 1 til að fyrirbyggja eða hafa stjórn á þessum þekktu eða hugsanlega verulegu lyfjamilliverkunum, þ.m.t. ráðleggingar um skammta (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á maribavir

Maribavir umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A, og búist er við því að lyf sem örva eða hamla CYP3A hafi áhrif á úthreinsun maribavirs (sjá kafla 5.2).

Samhliðagjöf maribavirs og lyfja sem hamla CYP3A getur leitt til aukinnar plasmabéttni maribavirs (sjá kafla 5.2). Hins vegar er ekki þörf á skammtaaðlögun þegar maribavir er gefið samhliða CYP3A hemlum.

Búist er við því að samhliðagjöf öflugra eða meðalöflugra CYP3A virkja (eins og rifampicín, rifabútín, karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín, efavirenz og jóhannesarjurt) dragi marktækt úr plasmabéttni maribavirs sem getur leitt til minni verkunar. Því skal íhuga önnur lyf sem eru ekki CYP3A virkjar. Samhliðagjöf maribavirs og öflugra cýtókróm P450 3A (CYP3A) virkja, rifampicíni, rifabútíni eða jóhannesarjurt er ekki ráðlögð.

Ef samhliðagjöf maribavirs og annarra öflugra eða meðalöflugra CYP3A virkja (t.d. karbamazepín, efavirenz, fenóbarbítal og fenýtóín) er óhjákvæmileg skal auka skammt maribavirs í 1.200 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Áhrif maribavirs á önnur lyf

Maribavir má ekki nota samhliða valganciklovíri og ganciklovíri (sjá kafla 4.3). LIVTENCITY getur virkað gegn veiruhamlandi áhrifum ganciklovírs og valganciklovírs með því að hamla CMV

UL97 serín/threonínkínasa manna, sem er nauðsynlegur fyrir virkjun/fosfórun ganciklóvirs og valganciklóvirs (sjá kafla 4.3 og 5.1).

Við meðferðarþéttni er ekki búist við klínískt mikilvægum milliverkunum þegar maribavir er gefið samhliða hvarfefnum CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 og 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; útflutningsdælu gallsalta (BSEP); fjöllyfja- og eiturútpressunarpróteinum (MATE)/2K, lífrænum anjónaferjum (OAT1), lífrænum katjónaferjum (OCT1 og OCT2); lífrænum anjónaflutningsfjölpeptíðum (OATP1B1 og OATP1B3) samkvæmt *in vitro* og klínískum niðurstöðum rannsókna á milliverkunum (tafla 1 og kafla 5.2).

Maribavir hagar sér eins og CYP1A2 ensímvirkir *in vitro*. Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til þess að hægt sé að útiloka hættu á milliverkunum vegna virkjunar CYP1A2 *in vivo*. Því á að forðast samhliðagjöf maribavirs og lyfja sem eru næm hvarfefni CYP1A2 með þröngt lækningalegt bil (t.d. tizanidín og theophyllín) vegna hættu á að það dragi úr virkni CYP1A2 hvarfefna.

Samhliðagjöf maribavirs jók plasmáþéttni takrólímus (sjá töflu 1). Þegar ónæmisbælandi lyfin takrólímus, cýklósporín, everólímus eða sirólímus eru gefin samhliða maribaviri á að fylgjast reglulega með þéttni ónæmisbælandi lyfja meðan á meðferð með maribaviri stendur, sérstaklega þegar notkun maribavirs hefst eða henni er hætt og aðlaga skal skammtinn þegar þarf (sjá kafla 4.4 og töflu 1).

Maribavir hamlaði P-gp flutningspróteinum *in vitro* við klínískt marktæka þéttni. Í klínískri rannsókn jók samhliðagjöf maribavirs plasmáþéttni digoxíns (sjá töflu 1). Þess vegna á að gæta varúðar við samhliðagjöf maribavirs og næmra P-gp hvarfefna (t.d. digoxín, dabigatran). Fylgjast á með þéttni digoxíns í sermi og hugsanlega verður að minnka skammt digoxíns eftir þörfum (sjá töflu 1).

Maribavir hamlaði BCRP flutningspróteini *in vitro* við klínískt mikilvæga þéttni. Því er búist við að samhliðagjöf maribavirs og næmra BCRP hvarfefna eins og rósúvastatín auki útsetningu fyrir þeim og leiði til aukaverkana.

In vitro hamlar maribavir OAT3, þess vegna getur plasmáþéttni lyfja sem OAT3 flytur aukist (t.d. ciprofloxacín, imipenem og cilastatín).

In vitro hamlar maribavir MATE1. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um hvort samhliðagjöf maribavirs og næmra hvarfefna MATE1 (t.d. metformín) geti hugsanlega leitt til klínískt mikilvægra milliverkana.

Almennar upplýsingar

Ef skammtar lyfja sem gefin eru samhliða eru aðlagaðir vegna meðferðar með maribaviri skal endurstilla skammta þegar meðferð með maribaviri er lokið. Í töflu 1 eru taldar upp staðfestar eða hugsanlega klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir. Þær lyfjamilliverkanir sem lýst er byggja á rannsóknum með maribaviri eða eru lyfjamilliverkanir sem gert er ráð fyrir að geti komið fram með maribaviri (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Tafla 1: Milliverkanir og skammtaráleggingar með öðrum lyfjum

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á margfeldismeðaltal (90 % CI) (líklegur verkunarháttur)	Ráðleggingar fyrir gjöf samhliða maribaviri
Sýrulækkandi lyf		
sýrubindandi (ál og magnesíumhýdroxíð mixtúra, dreifa) (20 ml stakur skammtur, maribavir 100 mg stakur skammtur)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
famotidín	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↔ maribavir	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
pantóprazol	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↔ maribavir	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
ómeprazol	↔ maribavir ↑ hlutfall plasmabéttni ómeprazóls/ 5-hýdroxýómeprazóls 1,71 (1,51; 1,92) 2 klst. eftir skammt (CYP2C19 hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Sláttarglapastillandi lyf		
digoxín (0,5 mg stakur skammtur, 400 mg maribavir tvisvar á dag)	↔ digoxín AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (P-gp hömlun)	Gæta skal varúðar þegar maribavir og digoxín eru notuð samhliða. Hafa skal eftirlit með sermisþéttni digoxíns. Það getur þurft að minnka skammt næmra P-gp hvarfefna eins og digoxíns þegar það er gefið samhliða maribaviri.
Sýklalyf		
klaritrómycín	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↑ maribavir (CYP3A hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Krampastillandi lyf		
karbamazepín fenóbarbítal fenýtóín	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↓ maribavir (CYP3A virkjun)	Skammtaaðlögun maribavirs í 1.200 mg tvisvar á dag er ráðlögð þegar það er gefið samhliða þessum krampastillandi lyfjum.
Sveppalyf		
ketokónazol (400 mg stakur skammtur, maribavir 400 mg stakur skammtur)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (CYP3A og P-gp hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
vorikonazol (200 mg tvisvar á dag, maribavir 400 mg tvisvar á dag)	Búist við: ↑ maribavir (CYP3A hömlun) ↔ vorikonazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (CYP2C19 hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á margfeldismeðaltal (90 % CI) (líklegur verkunarháttur)	Ráðleggingar fyrir gjöf samhliða maribaviri
Blóðþrýstingslækkandi lyf		
diltiazem	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↑ maribavir (CYP3A hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Lyf gegn mýkóbakteríum		
rifabútín	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↓ maribavir (CYP3A virkjun)	Samhliðagjöf maribavirs og rifabútíns er ekki ráðlögð vegna hugsanlegrar minni verkunar maribavirs.
rifampicín (600 mg einu sinni á dag, maribavir 400 mg tvisvar á dag)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14; 0,25) (CYP3A og CYP1A2 virkjun)	Samhliðagjöf maribavirs og rifampíns er ekki ráðlögð vegna hugsanlegrar minni verkunar maribavirs.
Hóstastillandi lyf		
dextrómetorfan (30 mg stakur skammtur, maribavir 400 mg tvisvar á dag)	↔ dextrorfan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (CYP2D6 hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Lyf sem örva miðtaugakerfið		
Jurtalyf		
jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↓ maribavir (CYP3A virkjun)	Samhliðagjöf maribavirs og jóhannesarjurtar er ekki ráðlögð vegna hugsanlegrar minni verkunar maribavirs.
HIV veirulyf		
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíðar		
efavirenz etravírín nevirapín	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↓ maribavir (CYP3A virkjun)	Skammtaaðlögun maribavirs í 1.200 mg tvisvar á dag er ráðlögð þegar það er gefið samhliða þessum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíðar.
Núkleósíða bakritahemlar		
tenófóvir tvísóproxíl tenófóvir alafenamíð abacavir lamivúdín emtrícítabín	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↔ maribavir ↔ núkleósíða bakritahemlar	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Próteasahemlar		
ritonavir-örvaðir próteasahemlar (atazanavir, darúnavir, lopínavir)	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↑ maribavir (CYP3A hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Hemlar á flutning við samþættingu strengja		
dolutegravir	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á margfeldismeðaltal (90 % CI) (líklegur verkunarháttur)	Ráðleggingar fyrir gjöf samhliða maribaviri
HMG-CoA redúktasahemlar		
atorvastatín fluvastatín simvastatín	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↑ HMG-CoA redúktasahemlar (BCRP hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
rósúvastatín ^a	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↑ rósúvastatín (BCRP hömlun)	Fylgjast skal náið með sjúklingnum vegna atvika tengdum rósúvastatíni, einkum vöðvakvilla og rákvöðvalýsu.
Ónæmisbælandi lyf		
cýklósporín ^a everólímús ^a sirólímús ^a	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↑ cýklósporín, everólímús, sirólímús (CYP3A/ P-gp hömlun)	Fylgjast skal reglulega með gildi cýklósporíns, everólímús og sirólímús, einkum í upphafi notkunar maribavirs og þegar henni er hætt og aðlaga skammtinn eftir þörfum.
takrólímús ^a	↑ takrólímús AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41; 1,74) (CYP3A/ P-gp hömlun)	Fylgjast skal reglulega með gildi takrólímús, einkum í upphafi notkunar maribavirs og þegar henni er hætt og aðlaga skammtinn eftir þörfum.
Blóðþynningarlyf til inntöku		
warfarín (10 mg stakur skammtur, maribavir 400 mg tvisvar á dag)	↔ S-warfarín AUC 1,01 (0,95; 1,07) (CYP2C9 hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku		
getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda stera með altæka verkun	Milliverkun ekki rannsökuð. Búist við: ↔ getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda stera (CYP3A hömlun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Róandi lyf		
mídazólám (0,075 mg/kg stakur skammtur, maribavir 400 mg tvisvar á dag í 7 daga)	↔ mídazólám AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

↑ = hækkun, ↓ = lækkun, ↔ = engin breyting

CI = öryggisbil

*AUC_{0-∞} fyrir stakan skammt, AUC₀₋₁₂ fyrir skammt tvisvar á dag.

Athugið: taflan er ekki tæmandi en gefur dæmi um klínískt mikilvægar milliverkanir.

^a Sjá lyfjaupplýsingar með viðkomandi lyfi.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun maribavir á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). LIVTENCITY er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Ekki er búist við því að maribavir hafi áhrif á plasmabéttni getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda stera með altæka verkun (sjá kafla 4.5).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort maribavir og umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með LIVTENCITY stendur.

Frjósemi

Rannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar á mönnum með LIVTENCITY. Engin áhrif hafa komið fram á frjósemi eða æxlunarhæfi hjá rottum í sameinaðri rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum, hins vegar sást minni línulegur sundhraði sæðis við skammta sem námu ≥ 100 mg/kg/dag (sem er áætlað vera < 1 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Engin áhrif komu fram á æxlunarfæri karl- eða kvendýra í forklínískum rannsóknum hjá rottum og öpum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

LIVTENCITY hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Aukaverkunum var safnað meðan á meðferð stóð og við eftirfylgni út rannsóknarviku 20 í 3. stigs rannsókn (sjá kafla 5.1). Meðalútsetning (SD) fyrir LIVTENCITY var 48,6 (13,82) dagar og að hámarki 60 dagar. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um og komu fyrir hjá a.m.k. 10% einstaklinga í LIVTENCITY hópnum voru: truflanir á bragðskyni (46%), ógleði (21%), niðurgangur (19%), uppköst (14%) og þreyta (12%). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru niðurgangur (2%) og ógleði, þyngdartap, þreyta, hækkuð gildi ónæmisbælandi lyfja og uppköst (komu allar fyrir hjá $< 1\%$).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru taldar upp hér fyrir neðan eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 2: Aukaverkanir sem komu fram með LIVTENCITY

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Taugakerfi	Mjög algengar	Truflanir á bragðskyni*
	Algengar	Höfuðverkur
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, uppköst
	Algengar	Verkur í efri hluta kviðar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
	Algengar	Minnkuð matarlyst
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Aukin þéttni ónæmisbælandi lyfs*, þyngdartap

Lýsing á völdum aukaverkunum*

Truflanir á bragðskyni

Truflanir á bragðskyni (felur í sér kjörheitin bragðleysi, bragðtruflun, vanbragð og bragðskynstruflun) komu fyrir hjá 46% sjúklinga sem fengu meðferð með LIVTENCITY. Þessi tilvik leiddu örsjaldan til þess að notkun LIVTENCITY var hætt (0,9%) og gengu til baka hjá flestum sjúklingum á meðan þeir

voru áfram í meðferðinni (37%) eða innan 7 daga að miðgildi (Kaplan-Meier mat, 95% CI: 4-8 dagar) eftir að meðferðinni var hætt.

Aukin plasmabéttni ónæmisbælandi lyfja

Aukin þéttni ónæmisbælandi lyfja (felur í sér kjörheitin aukin þéttni ónæmisbælandi lyfs og aukin lyfjaþéttni) kom fram hjá 9% sjúklinga sem fengu meðferð með LIVTENCITY. LIVTENCITY getur mögulega aukið þéttni ónæmisbælandi lyfja sem eru CYP3A og/eða P-gp hvarfefni með þröngt lækningalegt bil (þ.m.t. takrólimus, cýklósporín, sirólimus og everólimus). (Sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í rannsókn 303 varð ofskömmtnun með einum viðbótarskammti fyrir slysni hjá 1 sjúklingi sem fékk meðferð með LIVTENCITY á degi 13 (1.200 mg heildardagskammtur). Engar aukaverkanir voru tilkynntar.

Í rannsókn 202 fengu 40 einstaklingar 800 mg tvisvar á dag og 40 einstaklingar fengu 1.200 mg tvisvar á dag í að meðaltali um 90 daga. Í rannsókn 203 fengu 40 einstaklingar 800 mg tvisvar á dag og 39 einstaklingar fengu 1.200 mg tvisvar á dag í að hámarki 177 daga. Enginn mælanlegur munur sást á öryggi lyfsins á milli rannsóknanna samanborið við hópinn í rannsókn 303 þar sem einstaklingar fengu maribavir 400 mg tvisvar á dag í að hámarki 60 daga.

Ekkert sérstakt mótlyf er þekkt gegn maribaviri. Við ofskömmtnun er mælt með því að fylgst sé með sjúklingnum vegna aukaverkana og veitt sé viðeigandi einkenameðferð. Vegna mikillar plasmapróteinbindingar maribavirs er ekki líklegt að skilun dragi úr plasmabéttni maribavir svo nokkru nemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf með beina verkun á veirur, ATC-flokkur: J05AX10.

Verkunarháttur

Maribavir er samkeppnishemill á UL97 próteínkínasa. UL97 hömlun verður á DNA eftirmyndunarstigi veirunnar og hamlar UL97 sérín-/treónínkínasa með því að hamla algjörlega bindingu ATP við ATP-bindiset kinasans, án þess að hafa áhrif á þroskunarferli (maturation process) fjölliðunnar, eyða fosfótransferasa hamlandi eftirritun og þroskun DNA CMV, hjúpun DNA CMV og kjarnaútgöngu (nuclear egress) DNA CMV.

Veiruhamlandi verkun

Maribavir hamlaði eftirmyndun CMV hjá mönnum í prófun á minnkun veiruheimtar, þáttatengingu (hybridization) DNA og prófun með PRA aðferð (plaque reduction assays) í trefjakímfrumulínu úr lungum manna (MRC-5), nýrnafrumulínu úr fósturvísu manna og trefjakímfrumulínu úr forhúð manna. EC₅₀ gildin voru á bilinu 0,03 til 2,2 µM eftir frumulínu og endapunkti prófunar. Veiruhamlandi verkun maribavirs í frumurækt hefur einnig verið metin miðað við klíníska stofna

CMV. Miðgildi EC₅₀ gilda var 0,1 µM (n=10, á bilinu 0,03-0,13 µM) og 0,28 µM (n=10, á bilinu 0,12-0,56 µM) með því að nota þáttatengingu DNA og PRA aðferð, í sömu röð. Enginn marktækur munur sást á EC₅₀ gildum í öllum fjórum B arfgerðum af CMV glýkópróteini manna (N = 2, 1, 4 og 1 fyrir gB1, gB2, gB3 og gB4, í sömu röð).

Samsett veiruhamlandi verkun

Þegar maribavir var rannsakað *in vitro* í samsetningu með öðrum veiruhamlandi efnasamböndum, sást öflug mótverkun við ganciklovir.

Engin mótverkun sást í samsetningu með cidofoviri, foscarneti og letermoviri.

Veiruónæmi

Frumuræktun

Maribavir hefur ekki áhrif á UL54 táknað DNA pólýmerasa sem leiðir til ónæmis fyrir ganciklóbíri/valganciklóbíri, foscarneti og/eða cidofoviri þegar hann er með tiltekna stökkbreytingar. Stökkbreytingar sem valda ónæmi gegn maribaviri hafa fundist á geni UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L og Y617del. Þessar stökkbreytingar valda ónæmi sem er á bilinu 3,5-föld til > 200-föld hækkun á EC₅₀ gildum. UL27 genaafbrigði (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC og 301-311del) leiddu aðeins til lítilsháttar ónæmis fyrir maribaviri (< 5-föld hækkun EC₅₀) en L335P leiddi til mikils ónæmis fyrir maribaviri.

Klínískar rannsóknir

Í 2. stigs rannsókn 202 og rannsókn 203 þar sem lagt var mat á maribavir hjá 279 einstaklingum sem höfðu gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eða líffæraígræðslu sýndu gögn úr pUL97 arfgerðargreiningu eftir meðferð hjá 23 af 29 sjúklingum sem upphaflega náðu úthreinsun veirublóðsmits og fengu síðar endurtekna CMV sýkingu meðan þeir fengu maribavir að 17 sjúklingar voru með stökkbreytingar T409M eða H411Y og 6 sjúklingar voru með stökkbreytingu C480F. Hjá 25 sjúklingum sem svörðu ekki > 14 daga meðferð með maribaviri voru 9 með stökkbreytingar T409M eða H411Y og 5 sjúklingar voru með stökkbreytingu C480F. Frekari pUL27 arfgerðargreining var gerð á 39 sjúklingum í rannsókn 202 og 43 sjúklingum í rannsókn 203. Eina aminosýruskiptingin í pUL27 tengd ónæmi sem ekki fannst í upphafi var G344D. Arfgerðargreining á pUL27 og pUL97 raðbrigðum sýndi að pUL97 stökkbreytingarnar T409M, H411Y og C480F leiddu til 78-faldrar, 15-faldrar og 224-faldrar hækkunar, í sömu röð, á EC₅₀ fyrir maribavir samanborið við villigerðarstofninn, en hins vegar sýndi pUL27 stökkbreyting G344D engan mun á EC₅₀ fyrir maribavir samanborið við villigerðarstofninn.

Í 3. stigs rannsókn 303 þar sem maribavir var metið hjá sjúklingum með svipgerðarónæmi gegn valganciklóbíri/ganciklóbíri var DNA raðgreining gerð á heildarsvæði umritunar fyrir pUL97 og pUL27 á 134 þöruðum röðum frá sjúklingum sem fengu meðferð með maribaviri. Meðferðartengd pUL97 skipti F342Y (4,5-föld), T409M (78-föld), H411L/N/Y (69-, 9- og 12-föld, í sömu röð) og/eða C480F (224-föld) fundust hjá 60 einstaklingum og tengdust skorti á svörun við meðferð (47 einstaklingar voru með meðferðarþrest og 13 einstaklingar voru með endurkominn sjúkdóm). Einn einstaklingur með pUL27 L193F útskiptingu (2,6-falt minna næmi fyrir maribaviri) í upphafi náði ekki aðalendapunktinum. Auk þess voru eftirfarandi margfeldis stökkbreytingar tengdar skorti á svörun við meðferð: F342Y+T409M+H411N (78-föld), C480F+H411L+H411Y (224-föld), F342Y+H411Y (56-föld), T409M+C480F (224-föld), H411Y+C480F (224-föld), H411N+C480F (224-föld) og T409M+H411Y (78-föld).

Víxlónæmi

Víxlónæmi á milli maribavirs og ganciklóbírs/valganciklóbírs (vGCV/GCV) hefur komið fram í frumurækt og klínískum rannsóknum. Í 3. stigs rannsókn 303 voru alls 46 sjúklingar í maribavir

hópnum með ónæmistengdar útskiptingar (RAS) við meðferð að vali rannsakanda (IAT). Af þeim voru 24 með ónæmi sem hófst í meðferð með C480F eða F342Y RAS, bæði með víxlónæmi gegn ganciklóvíri/valganciklóvíri og maribaviri. Af þessum 24 sjúklingum náði 1 (4%) aðalendipunkti. Alls náðu aðeins níu af þessum 46 sjúklingum aðalendapunkti. pUL97 vGCV/GCV ónæmistengdar útskiptingar F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L og Y617del minnka næmi fyrir maribaviri > 4,5-falt. Aðrar vGCV/GCV ónæmisleiðir hafa ekki verið metnar með tilliti til víxlónæmis fyrir maribaviri. pUL54 DNA pólýmerasa útskiptingar sem leiddu til ónæmis fyrir vGCV/GCV, cidofoviri eða foscarneti voru áfram næm fyrir maribaviri.

Útskiptingar pUL97 F342Y og C480F eru tengdar ónæmi sem eru af völdum maribavir meðferðar og leiða til > 1,5-falt minna næmis fyrir vGCV/GCV, faldminnkun sem er tengd svipgerðarónæmi gegn vGCV/GCV. Klínískt mikilvægi þessa víxlónæmis fyrir vGCV/GCV fyrir þessum útskiptingum hefur ekki verið staðfest. Maribavir ónæm veira var áfram næm fyrir cidofoviri og foscarneti. Auk þess eru engar tilkynningar um pUL27 útskiptingar tengdar ónæmi gegn maribaviri sem hafa verið metnar með tilliti til víxlónæmis fyrir vGCV/GCV, cidofoviri eða foscarneti. Með tilliti til þess að ekki liggja fyrir útskiptingar tengdar víxlónæmi gegn þessum lyfjum sem kortlögð eru fyrir pUL27, er ekki búist við víxlónæmi gegn pUL27 maribavir útskiptingum.

Klínísk verkun

Í 3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri opinni rannsókn á yfirburðum með virkum samanburði (rannsókn SHP620-303) var lagt mat á verkun og öryggi meðferðar með LIVTENCITY samanborið við meðferð að vali rannsakanda (IAT) hjá 352 þátttakendum sem höfðu gengist undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eða líffæraígræðslu með CMV sýkingu sem svarar ekki meðferð með ganciklóvíri, valganciklóvíri, foscarneti eða cidofoviri, þ.m.t. CMV sýkingar með eða án staðfests ónæmis fyrir 1 eða fleiri lyfjum gegn CMV. CMV sýking sem svarar ekki meðferð var skilgreind sem skráð þrot við að ná > 1 log₁₀ lækkun CMV DNA gildis í heilblóði eða plasma eftir 14 daga meðferð eða lengri með ganciklóvíri í bláæð/valganciklóvíri til inntöku, foscarneti í bláæð eða cidofoviri í bláæð. Þessi skilgreining var notuð um yfirstandandi CMV sýkingu og seinasta lyf við CMV sem var gefið.

Sjúklingum var lagskipt eftir tegund ígræðslu (ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna eða líffæraígræðsla) og gildi CMV DNA við skimun og var síðan slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá LIVTENCITY 400 mg tvisvar á dag eða meðferð að vali rannsakanda (IAT) (ganciklóvir, valganciklóvir, foscarnet eða cidofovir) í 8 vikur og 12 vikna eftirfylgni.

Meðalaldur einstaklinga í rannsókninni var 53 ár og meiri hlutinn var karlar (61%), hvítir (76%) og ekki af rómönskum eða latneskum uppruna (83%), með dreifingu sem var svipuð í báðum meðferðarhópnum. Sjúkdómseiginleikar við upphaf eru teknir saman í töflu 3 hér fyrir neðan.

Tafla 3: Samantekt sjúkdómseiginleika við upphaf hjá þýði í rannsókn 303

Eiginleiki ^a	IAT (N=117)	LIVTENCITY 400 mg tvisvar á dag (N=235)
IAT meðferð fyrir slembiröðun, n (%)^b		
Ganciklovir/ Valganciklovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT meðferð eftir slembiröðun, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	á ekki við
Ganciklovir/ Valganciklovir	56 (48)	á ekki við
Cidofovir	6 (5)	á ekki við
Foscarnet+ Ganciklovir/Valganciklovir	7 (6)	á ekki við
Tegund ígræðslu, n (%)		
Ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna	48 (41)	93 (40)
Líffæraígræðsla ^c	69 (59)	142 (60)
Nýra ^d	32 (46)	74 (52)
Lunga ^d	22 (32)	40 (28)
Hjarta ^d	9 (13)	14 (10)
Mörg líffæri ^d	5 (7)	5 (4)
Lifur ^d	1 (1)	6 (4)
Bris ^d	0	2 (1)
Þarmar ^d	0	1 (1)
Flokkur CMV DNA gilda samkvæmt miðlægri rannsóknastofu, n (%)^e		
Hátt	7 (6)	14 (6)
Meðal	25 (21)	68 (29)
Lítið	85 (73)	153 (65)
CMV sýking með einkennum við upphaf^f		
Nei	109 (93)	214 (91)
Já ^f	8 (7)	21 (9)
CMV heilkenni (líffæraígræðsla eingöngu), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Ífarandi sjúkdómur í vef, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV=cýtómegalóveira, DNA=deoxýríbósakjarnasýra, IAT=meðferð gegn CMV að vali rannsakanda, max=hámark, min=lágmark, N=fjöldi sjúklinga.

^a Upphafsgildi var skilgreint sem síðasta gildi við eða fyrir fyrsta skömmunardag með rannsóknarlyfi eða dagsetningu slembiröðunar hjá sjúklingum sem fengu ekki rannsóknarmeðferð.

^b Hlutföll byggja á fjölda einstaklinga í slembiröðunarsettinu í hverjum dálki. Nýjasta lyf gegn CMV sem var notað til að staðfesta inntökuviðmið fyrir enga svörun.

^c Nýlegasta ígræðslan.

^d Hlutföll byggja á fjölda sjúklinga í flokknum.

^e Veirumagn var skilgreint til greiningar samkvæmt niðurstöðum í upphafi hjá miðlægri sérhæfðri rannsóknastofu á qPCR í plasma á CMV DNA sem hátt (≥ 91.000 a.e./ml), í meðallagi (≥ 9.100 og < 91.000 a.e./ml) og lágt (< 9.100 a.e./ml).

^f Staðfest af Endpoint Adjudication Committee (EAC) nefndinni.

^g Sjúklingar gátu verið með CMV heilkenni og ífarandi sjúkdóm í vef.

Aðalendapunktur verkunar var staðfest úthreinsun CMV veirublóðsmits (þéttni CMV DNA í plasma undir lægri magngreiningarmörkum ($< \text{LLOQ}$; þ.e. < 137 a.e./ml) eftir 8 vikur óháð því hvort meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt áður en fyrirhugaðri 8 vikna meðferð var lokið. Lykilaukaendapunktur var úthreinsun CMV veirublóðsmits og stjórn á einkennum CMV sýkingar eftir 8 vikur við viðvarandi meðferðaráhrif eftir rannsóknarviku 16. Stjórn á einkennum CMV sýkingar var skilgreind sem bati eða framför m.t.t. ífarandi sjúkdóms í vef eða CMV heilkennis hjá sjúklingum sem voru með einkenni við upphaf, eða engin ný einkenni hjá sjúklingum sem voru einkennalausir við upphaf.

Varðandi aðalendapunktinn var LIVTENCITY með yfirburði miðað við IAT (56% á móti 24%, í sömu röð, $p < 0,001$). Varðandi lykilaukaendapunktinn náðu 19% á móti 10% bæði úthreinsun CMV veirublóðsmits og stjórn á einkennum CMV sýkingar í LIVTENCITY og IAT hópnum, í sömu röð ($p=0,013$) (sjá töflu 4).

Tafla 4: Greining aðal- og lykilaukaendapunkta verkunar (slembiraðað sett) í rannsókn 303

	IAT (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg tvisvar á dag (N=235) n (%)
Aðalendapunktur: Svörun úthreinsunar CMV veirublóðsmits eftir 8 vikur		
Í heild		
Svarendur	28 (24)	131 (56)
Leiðréttur munur á hlutfalli svarenda (95% CI) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-gildi: leiðrétt ^a		< 0,001
Lykil aukaendapunktur: Úthreinsun CMV veirublóðsmits og stjórn á einkennum CMV sýkingar náð^b eftir 8 vikur og viðhaldið eftir 16 vikur^b		
Í heild		
Svarendur	12 (10)	44 (19)
Leiðréttur munur á hlutfalli svarenda (95% CI) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-gildi: leiðrétt ^a		0,013

CI= öryggisbil; CMV=cýtomegalóveira; IAT=meðferð gegn CMV að vali rannsakanda; N=fjöldi sjúklinga.

^a Cochran-Mantel-Haenszel vegin meðaltalsnálgun var notuð fyrir leiðréttan hlutfallsmun (maribavir-IAT), samsvarandi 95% CI og p-gildi eftir leiðréttingu fyrir tegund ígræðslu og CMV DNA plasmaþéttni við upphaf.

^b Stjórn á einkennum CMV sýkingar var skilgreind sem bati eða framför m.t.t. ífarandi sjúkdóms í vef eða CMV heilkenni hjá sjúklingum sem voru með einkenni við upphaf, eða engin ný einkenni hjá sjúklingum sem voru einkennalausir við upphaf.

Meðferðaráhrifin voru sambærileg fyrir tegundir ígræðslu, aldurshópa og hvort heilkenni/sjúkdómur CMV væri til staðar við upphaf. Hins vegar var LIVTENCITY ekki jafnt virkt hjá einstaklingum með hækkaða þéttni DNA CMV (≥ 50.000 a.e./ml) og sjúklingum sem ekki höfðu arfgerðarónæmi (sjá töflu 5).

Tafla 5: Hlutfall svarenda eftir undirhópum í rannsókn 303

		IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg Tvisvar á dag (N=235)	
		n/N	%	n/N	%
Tegund ígræðslu					
Líffæraígræðsla		18/69	26	79/142	56
Ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna		10/48	21	52/93	56
CMV DNA veirumagn í upphafi					
Lágt		21/85	25	95/153	62
Í meðallagi/hátt		7/32	22	36/82	44
Arfgerðarónæmi gegn öðrum and-CMV lyfjum					
Já		15/70	21	76/121	63
Nei		10/33	30	42/96	44
CMV heilkenni/sjúkdómur í upphafi					
Já		1/8	13	10/21	48
Nei		27/109	25	121/214	57
Aldurshópur					
18 til 44 ára		8/32	25	28/55	51
45 til 64 ára		19/69	28	71/126	56
> 65 ára		1/16	6	32/54	59

CMV=cýtómegalóveira, DNA=deoxýríbósakjarnasýra.

Endurkoma

Aukaendapunktur endurkomu CMV veirublóðsmits var skráð hjá 57% sjúklinga sem fengu meðferð með maribaviri og hjá 34% sjúklinga sem fengu IAT. Af þeim höfðu 18% í maribavir hópnum endurkomið CMV veirublóðsmit meðan þeir fengu meðferð samanborið við 12% í IAT hópnum. Endurkoma CMV veirublóðsmits við eftirfylgni var hjá 39% sjúklinga í maribavir hópnum og hjá 22% sjúklinga í IAT hópnum.

Heildardánartíðni: Lagt var mat á dauðsföllum af hvaða orsökum sem er allan meðferðartímann. Hlutfall dauðsfalla meðan á meðferð stóð var svipað í báðum meðferðarhópnum (LIVTENCITY: 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á LIVTENCITY hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á sýkingu af völdum cýtómegalóveiru (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjafræðileg verkun maribavirs er af völdum óbreytts lyfs. Lyfjahvörfum maribavirs hefur verið lýst eftir inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sem gengist hafa undir ígræðslu. Útsetning fyrir maribaviri jókst nokkurn veginn í hlutfalli við skammtastærð. Hjá heilbrigðum einstaklingum voru gildi margfeldismeðaltals AUC_{0-t} , C_{max} og C_{trough} við jafnvægi 101 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$, 16,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ og 2,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$, í sömu röð, eftir 400 mg skammta af maribaviri til inntöku tvisvar á dag.

Hjá líffæraþegum er útsetning fyrir maribaviri við jafnvægi eftir gjöf 400 mg til inntöku tvisvar á dag sýnd hér fyrir neðan, byggt á greiningu á þýðislyfjahvörfum. Jafnvægi náðist á 2 dögum með uppsöfnunarhlutfall 1,47 fyrir AUC og 1,37 for C_{max} við jafnvægi. Breytileiki hjá sama einstaklingi (< 22%) og á milli einstaklinga (< 37%) á lyfjahvarfabreytum maribavirs er lítill eða í meðallagi.

Tafla 6: Lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar maribavirs hjá líffæraþegum byggt á greiningu á þýðislyfjahvörfum

Margfeldismeðaltalsbreyta (% CV)	AUC _{0-¹²h} µg*klst./ml	C _{max} µg/ml	C _{trough} µg/ml
Maribavir 400 mg tvisvar á dag	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
% CV: Margfeldisfráviksstuðull			

Frásög

Maribavir frásogaðist hratt með hámarksþétni í plasma 1,0 til 3,0 klst. eftir skammt. Það hafði engin áhrif á útsetningu fyrir maribaviri ef taflan var mulin, mulin tafla var gefin um næringarslöngu um nef eða munn eða gefin samhliða prótónpumpuþemlum (PPI), histamín H₂ viðtakahemlum (H₂ blokkum) eða sýrubindandi lyfjum.

Áhrif fæðu

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf staks 400 mg skammts af maribaviri til inntöku með fituríkri, hitaeiningaríkri máltíð ekki í för með sér neina breytingu á heildarútsetningu (AUC) og olli 28% lækkun á C_{max} fyrir maribavir, sem var ekki talið klínískt mikilvægt.

Dreifing

Byggt á greiningum á þýðislyfjahvörfum er dreifingarrúmmál við jafnvægi áætlað 24,9 l.

Binding maribavirs *in vitro* við plasmaprótein manna var 98,0% á þétnibilinu 0,05-200 µg/ml. Próteinbinding maribavirs *ex vivo* (98,5%-99,0%) var í samræmi við upplýsingar *in vitro*, enginn sýnilegur munur sást hjá heilbrigðum einstaklingum, einstaklingum með (meðalskerta) lifrarstarfsemi eða (vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta) nýrnastarfsemi, sjúklingum með HIV smit eða sjúklingum með ígræðslu.

Maribavir getur farið yfir blóð-heilaþröskuld hjá mönnum en gert er ráð fyrir að íferð í miðtaugakerfið sé lítil samanborið við magn í plasma (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Upplýsingar *in vitro* benda til þess að maribavir sé hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp), viðnámspróteins brjóstakrabbeins (BCRP) og flutningspróteina fyrir lífræna katjónaferju 1 (OCT1). Breytingar á plasmabétni maribavirs vegna hömlunar á P-gp/BCRP/OCT1 voru ekki klínískt mikilvægar.

Umbrot

Maribavir umbrotnar aðallega í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 (aðalumbrotsleið hluti sem umbrotnar er talinn vera a.m.k. 35%), og síðan fyrir tilstilli CYP1A2 (hluti sem umbrotnar er talinn vera ekki meira en 25%). Aðalumbrotsefni maribavirs er myndað úr N-alkýlsvipingu ísóprópýl hlutans og er talið vera lyfjafræðilega óvirkt. Umbrotshlutfall þessa aðalumbrotsefnis í plasma var 0,15-0,20. Mörg UGT ensím, þ.e. UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 og hugsanlega UGT1A9, eiga þátt í glúkúróníðun maribavirs í mönnum, hins vegar er framlag glúkúróníðunar í heildarúthreinsun maribavirs lítil byggt á upplýsingum *in vitro*.

Byggt á rannsóknum *in vitro* verður umbrot maribavirs ekki fyrir tilstilli CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 eða UGT2B15.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs fyrir maribavir eftir inntöku er áætlaður 4,3 klst. og úthreinsun 2,67 l/klst. hjá sjúklingum sem hafa gengist undir ígræðslu. Eftir inntöku staks skammts af

[¹⁴C]-maribaviri var endurheimt u.þ.b. 61% af geislavirku efni í þvagi og 14% í hægðum, aðallega sem óvirka aðalumbrotsefnið. Útskilnaður óbreytts maribavirs í þvagi er óverulegur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Vægt skert, meðalskert eða verulega skert nýrnastarfsemi (mæld kreatínínúthreinsun á bilinu 12 til 70 ml/mín.) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvarfabreyttur maribavirs eftir einn 400 mg skammt af maribaviri. Munurinn á lyfjahvarfabreyttum maribavirs milli einstaklinga með vægt/meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi og einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi var < 9%. Þar sem maribavir binst verulega plasmapróteinum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja maribavir svo nokkru nemi með blóð- eða kviðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Meðalskert lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B, stig 7-9) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvarfabreyttur fyrir heildarmagn eða óbundið maribavir eftir einn 200 mg skammt af maribaviri. Samanborið við heilbrigða einstaklinga var AUC 26% herra og C_{max} 35% herra hjá einstaklingum með meðalskerta lifrastarfsemi. Ekki er þekkt hvort útsetning fyrir maribaviri aukist hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi.

Aldur, kyn, kynþáttur, þjóðerni og þyngd

Aldur (18-79 ára), kyn, kynþáttur (hvítur, svartur, asískur eða annað), uppruni (latneskur/rómanskur eða ekki) og líkamsþyngd (36 til 141 kg) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf maribavirs byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Tegund ígræðslu

Tegund ígræðslu (ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna eða líffæraígræðsla) eða tegund líffæraígræðslu (lifur, lunga, nýra eða hjarta) eða hýsilsótt í meltingarvegi hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf maribavirs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennt

Endurmyndandi blóðleysi og ofvöxtur slímfrumna í þörmum samfara tilvikum ofþornunar kom fram hjá rottum og öpum, ásamt klínískum niðurstöðum þar sem fram komu linar eða vökvakenndar hægðir og breytingar á saltjafnvægi (hjá öpum eingöngu). Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) voru ekki staðfest hjá öpum og námu < 100 mg/kg/dag, sem er u.þ.b. 0,25 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Hjá rottum nam NOAEL 25 mg/kg/dag, sem var útsetning hjá karl- og kvendýrum sem nam 0,05 og 0,1 faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Maribavir sýndi ekki ljóseitrin *in vitro*, því er hugsanleg ljóseitrin hjá mönnum talin ólíkleg.

Maribavir fannst í litlu magni í æðuflækju hjá rottum og í heila og heila- og mænuvökva hjá öpum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engin krabbameinsvaldandi áhrif sáust hjá rottum við allt að 100 mg/kg/dag en sá skammtur nam hjá karldýrum 0,2 faldri útsetningu og hjá kvendýrum 0,36 faldri útsetningu við ráðlagðan skammt hjá mönnum. Hjá karlkyns músum hefur þýðing tvíráðrar hækkunar á tíðni blóðæðaæxlis, blóðæðakrabbameins og samhliða blóðæðaæxli/blóðæðakrabbamein í mörgum vefjum við skammta sem námu 150 mg/kg/dag óvissa þýðingu með tilliti til hættu fyrir menn vegna þess að það hafði engin

áhrif á kvenkyns mýs eða rottur eftir 104 vikna gjöf, engin áhrif á fjölgun æxla hjá karl- og kvenkyns músunum eftir 13 vikna gjöf, vegna skorts á eiturverkun á erfðaeefni og vegna frábrugðinnar tímalengdar lyfjagjafar hjá mönnum. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram við næsta skammt fyrir neðan sem nam 75 mg/kg/dag, sem er u.þ.b. 0,35 og 0,25 föld útsetning við ráðlagðan skammt hjá mönnum fyrir karl- og kvenkyns dýr, í sömu röð.

Framköllun stökkbreytinga

Maribavir hafði ekki stökkbreytandi áhrif í prófun á stökkbreytingum í bakteríum, né heldur litningasundrandi áhrif í örkjarnaprófi í beinmerg. Í prófunum á eítílæxli í músunum sýndi maribavir hugsanlega stökkbreytandi áhrif þegar ekki var til staðar virkjun umbrots og niðurstöðurnar voru ekki óyggjandi þegar virkjun umbrots var til staðar. Á heildina litið benda flest gögn til þess að maribavir hafi ekki eiturverkun á erfðaeefni.

Æxlun

Frjósemi

Í sameinaðri rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum hafði maribavir engin áhrif á frjósemi. Hins vegar sást minni línulegur sundhraði sæðis hjá karlkyns rottum við skammta sem námu ≥ 100 mg/kg/dag (sem er áætlað að sé minni en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt), en án þess að það hafði áhrif á frjósemi karldýra.

Þroski fyrir og eftir fæðingu

Í sameinaðri rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum hafði maribavir ekki vanskapandi áhrif og engin áhrif á vöxt eða þroska fósturvísis og fósturs við skammta sem námu allt að 400 mg/kg/dag. Fækkun lífvænlegra fóstura vegna snemmbúinnar fósturvisnunar og fangláts eftir hreiðrun sást hjá kvendýrum við alla prófaða maribavir skammta sem einnig höfðu eiturverkun á móðurdýrið. Lægsti skammturinn samsvaraði u.þ.b. helmingi útsetningar hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Í rannsóknum á eiturverkun á þroska fyrir og eftir fæðingu sem gerð var hjá rottum voru minni lífslíkur hjá afkvæmum vegna lélegrar umönnunar móðurdýrsins og minni þyngdaraukningar í tengslum við seinkaðan þroska (aðskilnað ytra eyra (pinna detachment), augnopnun og aðgreining forhúðar) við maribavir skammta ≥ 150 mg/kg/dag. Skammtar sem námu 50 mg/kg/dag höfðu ekki áhrif á þroska eftir fæðingu. Frjósemi og æxlun hjá F_1 kynslóð og færni þeirra til að ljúka meðgöngu og fæða lifandi afkvæmi var óbreytt við skammta allt að 400 mg/kg/dag.

Hjá kaninum hafði maribavir ekki vanskapandi áhrif við skammta allt að 100 mg/kg/dag (um 0,45 föld útsetning við ráðlagðan skammt hjá mönnum).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460(i))
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól (E1203)
Makrógól (pólýetýlenglýkól) (E1521)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)

Skærblátt FCF álsetlitarefni (EU) (E133)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Háþéttni pólýetýlen (HDPE) glös með barnaöryggisloki.

Pakkningastærðir 28, 56 eða 112 (2 glös með 56) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. nóvember 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

LIVTENCITY 200 mg filmuhúðaðar töflur
maribavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af maribaviri.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

112 filmuhúðaðar töflur (2 glös með 56)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1672/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/22/1672/002 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/22/1672/003 112 filmuhúðaðar töflur (2 glös með 56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

LIVTENCITY 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

LIVTENCITY 200 mg filmuhúðaðar töflur
maribavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af maribaviri.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1672/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/22/1672/002 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/22/1672/003 112 filmuhúðaðar töflur (2 glös með 56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

LIVTENCITY 200 mg filmuhúðaðar töflur maribavir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um LIVTENCITY og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka LIVTENCITY
3. Hvernig nota á LIVTENCITY
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LIVTENCITY
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LIVTENCITY og við hverju það er notað

LIVTENCITY er veiruhamlandi lyf sem inniheldur virka efnið maribavir.

Þetta lyf er notað til meðferðar hjá fullorðnum sem hafa fengið ígrætt líffæri eða beinmerg og fengið sýkingu af völdum CMV (cýtómegalóveiru) sem hefur ekki gengið til baka eða hefur komið aftur eftir notkun annars veiruhamlandi lyfs.

CMV er veira sem margir eru með án þess að fá einkenni og er venjulega í líkamanum án þess að valda skaða. Ef ónæmiskerfið er veikt eftir að hafa gengist undir ígræðslu líffæris eða beinmergs getur hins vegar verið meiri hætt á að þú veikist vegna CMV veiru.

2. Áður en byrjað er að taka LIVTENCITY

Ekki má nota LIVTENCITY

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur annað hvort þessara lyfja:
 - ganciklovir (notað til að hafa stjórn á CMV sýkingu)
 - valganciklovir (notað til að hafa stjórn á CMV sýkingu)

Þú mátt ekki fá LIVTENCITY ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið LIVTENCITY.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en LIVTENCITY er notað ef þú ert í meðferð með cýklósporíni, takrólimus, sirólimus eða everólimus (lyf notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds

líffæris). Þörf getur verið á frekari blóðrannsóknnum til þess að athuga magn þessara lyfja í blóði. Mikið magn þessara lyfja getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Börn og unglingar

LIVTENCITY er ekki ætlað til notkunar fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára. Það er vegna þess að LIVTENCITY hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða LIVTENCITY

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að LIVTENCITY getur haft áhrif á hvernig önnur lyf virka og önnur lyf geta haft áhrif á hvernig LIVTENCITY virkar. Læknirinn eða lyfjafræðingur getur sagt þér hvort öruggt sé að taka LIVTENCITY með öðrum lyfjum.

Sum lyf mátt þú ekki taka með LIVTENCITY. Sjá listann í kaflanum „Ekki má taka LIVTENCITY“.

Láttu lækinn einnig vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum. Það er vegna þess að læknirinn gæti þurft að breyta lyfjunum þínum eða breyta skömmtum lyfjanna:

- rifabútín, rifampicín – notuð við berklum eða tengdum sýkingum
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – jurtalyf notað við þunglyndi og svefnvandamálum
- statínlyf, eins og atorvastatín, fluvastatín, rósúvastatín, simvastatín, pravastatín, pitavastatín – notuð við háu kólesteróli
- karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín – yfirleitt notuð við flogum eða krömpum (flogaveiki)
- efavirenz, etravirín, nevirapín - notuð við HIV sýkingu
- sýrubindandi lyf (ál og magnesíumhýdroxíð mixtúra, dreifa) – við brjóstsviða eða meltingartruflunum vegna of mikillar magasýru
- famotidín – við brjóstsviða eða meltingartruflunum vegna of mikillar magasýru
- digoxín – hjartalyf
- klaritrómycín– sýklalyf
- ketokónazól og vorikónazól – sveppalyf
- diltiazem – hjartalyf
- dextrómetorfan – hóstalyf
- warfarín – segavarnarlyf
- getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda stera – til að koma í veg fyrir þungun
- midazólám – róandi lyf

Þú getur beðið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn um lista yfir lyf sem geta haft milliverkun við LIVTENCITY.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Notkun LIVTENCITY er ekki ráðlögð á meðgöngu. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað á meðgöngu og ekki er vitað hvort LIVTENCITY skaði barnið á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ef þú ert með barn á brjósti eða hefur í hyggju að hafa barn á brjósti skaltu láta lækinn vita áður en lyfið er notað. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð á meðan LIVTENCITY er notað. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort LIVTENCITY geti borist í brjóstamjólki eða hvort það hafi áhrif á barnið.

Akstur og notkun véla

LIVTENCITY hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

LIVTENCITY inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á LIVTENCITY

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ráðlagður skammtur er 400 mg tvisvar á dag. Það þýðir að þú tekur tvær 200 mg töflur af LIVTENCITY á morgnana og aðrar tvær 200 mg töflur á kvöldin. Þú getur tekið lyfið með eða án matar, heila töflu eða mulda.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of mikið af LIVTENCITY skaltu láta lækinn vita strax.

Ef gleymist að taka LIVTENCITY

Ef skammtur gleymist og minna en 3 klst. eru þangað til þú tekur næsta reglulega skammt, slepptu þá gleymda skammtinum og haltu þig við þína reglulegu áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota LIVTENCITY

Jafnvel þótt þér líði betur skaltu ekki hætta að taka LIVTENCITY án þess að tala við lækinn. Með því að taka LIVTENCITY eins og lækinn hefur mælt fyrir um eru mestar líkur á að losna við sýkingu og/eða sjúkdóm af völdum CMV.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum koma fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breytingar á bragðskyni
- ógleði
- niðurgangur
- uppköst
- þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukin þéttni lyfja í blóði sem eru notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris
- magaverkur (kviðverkur)
- lystarleysi
- höfuðverkur
- þyngdartap

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt því fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á LIVTENCITY

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

LIVTENCITY inniheldur

- Virka innihaldsefnið er maribavir. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg maribavir.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru:
- Töflukjarni:
- Örkristallaður sellulósi (E460(i)), natríumsterkjuglýkólat (sjá kafla 2), magnesíumsterat (E470b).
- Filmuhúð:
- Pólývínýlalkóhól (E1203), makrógól (þ.e. pólýetýlenglýkól) (E1521), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), skærblátt FCF álsetlitarefni (EU) (E133).

Lýsing á útliti LIVTENCITY og pakkningastærðir

LIVTENCITY 200 mg filmuhúðaðar töflur eru bláar, sporöskjulaga, kúptar og þrykktar með „SHP“ á annarri hliðinni og „620“ á hinn hliðinni.

Töflunum er pakkað í háþéttu pólýetýlen (HDPE) glös með barnaöryggisloki sem innihalda 28, 56 eða 112 (2 glös með 56) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.