

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LIVTENCITY 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg maribaviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Mėlyna, ovalo formos išgaubta 15,5 mm tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „SHP“, kitoje – „620“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

LIVTENCITY yra skirtas citomegaloviruso (CMV) infekcijai ir (arba) ligai, sunkiai pasiduodančiai (atspariai arba neatspariai) vienam ar daugiau ankstesnių gydymo būdų, įskaitant ganciklovirą, valganciklovirą, cidofovirą arba foskarnetą, gydyti suaugusiems pacientams, kuriems atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT) arba solidinių organų transplantacija (SOT).

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antivirusinių vaistinių preparatų vartojimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

LIVTENCITY turi skirti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, kuriems buvo persodinti solidiniai organai arba kraujodaros kamieninės ląstelės.

Dozavimas

Rekomenduojama LIVTENCITY dozė yra 400 mg (dvi 200 mg tabletės) du kartus per parą, todėl 8 savaites paros dozė yra 800 mg. Gydymo trukmę gali prireikti pritaikyti individualiai, atsižvelgiant į kiekvieno paciento klinikinę charakteristiką.

Vartojimas kartu su CYP3A induktoriais

Nerekomenduojama LIVTENCITY vartoti kartu su stipriais citochromo P450 3A (CYP3A) induktoriais rifampicinu, rifabutinu ar jonažolėmis, nes gali sumažėti maribaviro veiksmingumas.

Jei negalima išvengti LIVTENCITY vartojimo kartu su kitais stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., karbamazepinu, efavirenzu, fenobarbitaliu ir fenitoinu), LIVTENCITY dozę reikia padidinti iki 1 200 mg du kartus per parą (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Praleista dozė

Pacientams reikia nurodyti, kad praleidus LIVTENCITY dozę, jei kitą dozę reikia vartoti ne vėliau nei po 3 valandų, praleistą dozę reikia praleisti ir laikytis įprasto grafiko. Pacientai neturi dvigubinti kitos dozės arba vartoti didesnės nei paskirta dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

LIVTENCITY dozės nereikia koreguoti pacientams, kuriems yra lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi inkstų funkcija. LIVTENCITY vartojimas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), įskaitant pacientus, kuriems atliekama dializė, nebuvo tirtas. Dializuojamiems pacientams dėl didelio maribaviro prisijungimo prie plazmos baltymų dozės koregavimo nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

LIVTENCITY dozės nereikia koreguoti pacientams, kuriems yra lengvai (A klasės pagal Child-Pugh) arba vidutiniškai sutrikusi kepenų funkcija (B klasės pagal Child-Pugh). LIVTENCITY vartojimas pacientams, kuriems yra sunkiai sutrikusi kepenų funkcija (C klasės pagal Child-Pugh), nebuvo tirtas. Nežinoma, ar maribaviro ekspozicija žymiai padidės pacientams, kuriems yra sunkiai sutrikusi kepenų funkcija. Todėl patariama LIVTENCITY vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra sunkiai sutrikusi kepenų funkcija (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

LIVTENCITY saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

LIVTENCITY yra skirtas tik vartoti per burną ir gali būti vartojamas valgio metu arba be maisto. Plėvele dengta tabletė gali būti vartojama kaip visa tabletė, susmulkinta tabletė arba susmulkinta tabletė per nazogastrinę arba orogastrinę vamzdelį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su gancikloviru arba valgancikloviru (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir atkrytis po gydymo

Gydant LIVTENCITY ir gydymui pasibaigus gali pasireikšti virusologinis neveiksmingumas. Virusologinis atkrytis po gydymo laikotarpio paprastai pasireiškė per 4–8 savaites nutraukus gydymą. Kai kurios su atsparumu maribavirui pUL97 susijusios pakaitos suteikia kryžminį atsparumą ganciklovirui ir valganciklovirui. Reikia stebėti pacientų, kurie nereaguoja į gydymą, CMV DNR

koncentraciją ir patikrinti, ar nėra atsparumo mutacijų. Gydomą reikia nutraukti, jeigu aptinkama atsparumo maribavirui mutacijų.

CMV liga, apimanti CNS

Pacientams, sergantiems CMV CNS infekcija, LIVTENCITY vartojimas nebuvo tiriamas. Remiantis neklinikiniais duomenimis, maribaviro skvarba į CNS bus maža, palyginti su koncentracija plazmoje (5.2 ir 5.3 skyriai). Todėl nesitikima, kad LIVTENCITY bus veiksmingas gydant CMV sukeltas CNS infekcijas (pvz., meningoencefalitą).

Vartojimas su imunosupresantais

LIVTENCITY gali padidinti imunosupresantų, kurie yra citochromo P450 (CYP)3A/P-gp substratai su siauromis terapinėmis ribomis (įskaitant takrolimužą, ciklosporiną, sirolimužą ir everolimužą), koncentraciją. Gydomo LIVTENCITY metu, ypač pradėjus ir nutraukus gydymą LIVTENCITY, būtina dažnai stebėti imunosupresantų koncentraciją plazmoje ir prireikus koreguoti dozes (žr. 4.5, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų arba sumažėjusio terapinio poveikio rizika dėl vaistinių preparatų sąveikos

Kartu vartojant LIVTENCITY ir tam tikrų vaistinių preparatų, gali pasireikšti žinoma arba potencialiai reikšminga vaistinių preparatų sąveika, kuri kartais gali sukelti:

- galimai kliniškai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas dėl didesnio kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikio;
- mažesnę gydomąjį LIVTENCITY poveikį.

Žr. 1 lentelę, kurioje pateikiami veiksmi, skirti išvengti šios žinomos ar galimai reikšmingos vaistinių preparatų vartojimo sąveikos arba ją valdyti, įskaitant dozavimo rekomendacijas (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis maribavirui

Maribavirą daugiausia metabolizuoja CYP3A, todėl vaistiniai preparatai, kurie indukuoja arba slopina CYP3A, gali turėti poveikio maribaviro klirensui (žr. 5.2 skyrių).

Kartu vartojant maribaviro ir vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A inhibitoriai, gali padidėti maribaviro koncentracija plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Tačiau dozės koreguoti nereikia, kai maribaviras vartojamas kartu su CYP3A inhibitoriais.

Kartu vartojant stiprių arba vidutinio stiprumo CYP3A induktorių (tokių kaip rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, efavirencas ir jonažolė), gali labai sumažėti maribaviro koncentracija plazmoje ir dėl to gali sumažėti veiksmingumas. Todėl reikia apsvarstyti alternatyvius vaistinius preparatus, neturinčius CYP3A indukcijos potencialo. Nerekomenduojama vartoti maribaviro kartu su stipriais citochromo P450 3A (CYP3A) induktoriais rifampicinu, rifabutinu arba jonažole.

Jei negalima išvengti maribaviro vartojimo kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., karbamazepinu, efavirencu, fenobarbitaliu ir fenitoinu), reikia padidinti maribaviro dozę iki 1 200 mg du kartus per parą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Maribaviro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Maribaviro vartojimas kartu su valgancikloviru ir gancikloviru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Maribaviras gali slopinti priešvirusinį gancikloviro ir valgancikloviro poveikį, nes slopina žmogaus CMV UL97 serino / treonino kinazę, kuri reikalinga gancikloviro ir valgancikloviro aktyvacijai / fosforilinimui (žr. 4.3 ir 5.1 skyrius).

Esant terapinėms koncentracijoms, kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima, kai maribaviras vartojamas kartu su substratais CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 ir 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, tulžies druskos eksporto siurbliu (BSEP), daugelio vaistinių preparatų ir toksinų ekstruzijos baltymu (MATE)/2K, organinių anijonų nešikliais (OAT)1, organinių katijonų nešikliais (OCT)1 ir OCT2, organinių anijonų nešiklio polipeptidu (OATP)1B1 ir OATP1B3, remiantis *in vitro* ir klinikinės sąveikos rezultatais (1 lentelė ir 5.2 skyrius).

Maribaviras veikė kaip CYP1A2 fermento induktorius *in vitro*. Klinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima atmesti sąveikos riziką per CYP1A2 indukciją *in vivo*, nėra. Todėl dėl CYP1A2 substratų nepakankamo veiksmingumo rizikos reikia vengti kartu vartoti maribaviro ir vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP1A2 substratai su siauru terapiniu diapazonu (pvz., tizanidino ir teofilino).

Kartu vartojant maribaviro, padidėjo takrolimuzo koncentracija plazmoje (žr. 1 lentelę). Kai kartu su maribaviru vartojami imunosupresantai takrolimuzas, ciklosporinas, everolimuzas arba sirolimuzas, gydymo maribaviru metu, ypač pradėjus ir nutraukus maribaviro vartojimą, reikia stebėti imunosupresantų koncentraciją ir prireikus koreguoti dozę (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

Maribaviras slopino P-gp nešiklį *in vitro* kliniškai reikšmingomis koncentracijomis. Klinikinio tyrimo metu, kartu vartojant maribaviro, padidėjo digoksino koncentracija plazmoje (žr. 1 lentelę). Todėl reikia atsargiai kartu vartoti maribaviro ir jautrių P-gp substratų (pvz., digoksino, dabigatraną). Reikia stebėti digoksino koncentraciją serume ir prireikus sumažinti digoksino dozę (žr. 1 lentelę).

Maribaviras slopino BCRP nešiklį *in vitro*, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms. Todėl tikėtina, kad maribaviro vartojant kartu su jautriais BCRP substratais, tokiais kaip rozuvastatinas, padidės jų ekspozicija ir pasireikš nepageidaujamas poveikis.

In vitro maribaviras slopina OAT3, todėl gali padidėti OAT3 pernešamų vaistinių preparatų (pvz., ciprofloksacino, imipenemo ir cilastatino) koncentracija plazmoje.

In vitro maribaviras slopina MATE1. Klinikinių duomenų, ar vartojant maribaviro kartu su jautriais MATE1 substratais (pvz., metforminu) galima kliniškai reikšminga sąveika, nėra.

Bendroji informacija

Jei dėl gydymo maribaviru koreguojama kartu vartojamų vaistinių preparatų dozė, baigus gydymą maribaviru dozė reikia pakartotinai koreguoti. 1 lentelėje pateikiamas nustatytos arba galimai kliniškai reikšmingos sąveikos su vaistiniais preparatais sąrašas. Aprašyta vaistinių preparatų sąveika yra pagrįsta su maribaviru atliktais tyrimais arba prognozuojama vaistinių preparatų sąveika, kuri gali atsirasti vartojant maribaviro (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir dozės rekomendacijos

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį	Poveikis geometrinių vidurkių santykiui (90 % PI) (tikėtinas veikimo mechanizmas)	Rekomendacija dėl vartojimo su maribaviru
Rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai		
Antacidai (aliuminio ir magnio hidroksido geriamoji suspensija) (20 ml vienkartinė dozė, maribaviro 100 mg vienkartinė dozė)	↔ maribaviras AUC 0,89 (0,83, 0,96) C _{maks.} 0,84 (0,75, 0,94)	Dozės koreguoti nereikia.
Famotidinas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↔ maribaviras	Dozės koreguoti nereikia.
Pantoprazolas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↔ maribaviras	Dozės koreguoti nereikia.
Omeprazolas	↔ maribaviras ↑ omeprazolo/5-hidroksiomeprazolo koncentracijos plazmoje santykis 1,71 (1,51, 1,92) 2 val. po dozės (CYP2C19 slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Antiaritmniai vaistiniai preparatai		
Digoksinas (0,5 mg vienkartinė dozė, 400 mg maribaviro du kartus per parą)	↔ digoksinas AUC 1,21 (1,10, 1,32) C _{maks.} 1,25 (1,13, 1,38) (P-gp slopinimas)	Būkite atsargūs, kai maribaviras ir digoksinas vartojami kartu. Stebėkite digoksino koncentraciją serume. Vartojant kartu su maribaviru, gali prireikti sumažinti jautrių P-gp substratų, pvz., digoksino, dozę.
Antibiotikai		
Klaritromicinas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↑ maribaviras (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Vaistiniai preparatai nuo traukulių		
Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↓ maribaviras (CYP3A indukcija)	Vartojant maribaviro kartu su šiais vaistiniais preparatais nuo traukulių, rekomenduojama koreguoti maribaviro dozę iki 1 200 mg du kartus per parą.
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
Ketokonazolas (400 mg vienkartinė dozė, maribaviro 400 mg vienkartinė dozė)	↑ maribaviras AUC 1,53 (1,44, 1,63) C _{maks.} 1,10 (1,01, 1,19) (CYP3A ir P-gp slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Vorikonazolas (200 mg du kartus per parą, 400 mg maribaviro du kartus per parą)	Tikėtinas: ↑ maribaviras (CYP3A slopinimas) ↔ vorikonazolas AUC 0,93 (0,83, 1,05) C _{maks.} 1,00 (0,87, 1,15) (CYP2C19 slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį	Poveikis geometrinių vidurkių santykiui (90 % PI) (tikėtinas veikimo mechanizmas)	Rekomendacija dėl vartojimo su maribaviru
Antihipertenziniai vaistiniai preparatai		
Diltiazemas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↑ maribaviras (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifabutinas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↓ maribaviras (CYP3A indukcija)	Nerekomenduojama maribaviro ir rifabutino vartoti kartu dėl galimo maribaviro veiksmingumo sumažėjimo.
Rifampicinas (600 mg kartą per parą, 400 mg maribaviro du kartus per parą)	↓ maribaviras AUC 0,40 (0,36, 0,44) C _{maks.} 0,61 (0,52, 0,72) C _{min.} 0,18 (0,14, 0,25) (CYP3A ir CYP1A2 indukcija)	Nerekomenduojama maribaviro ir rifampicino vartoti kartu dėl galimo maribaviro veiksmingumo sumažėjimo.
Vaistiniai preparatai nuo kosulio		
Dekstrometorfanas (30 mg vienkartinė dozė, 400 mg maribaviro du kartus per parą)	↔ dekstrorfanas AUC 0,97 (0,94, 1,00) C _{maks.} 0,94 (0,88, 1,01) (CYP2D6 slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
CNS stimulatoriai		
Augaliniai preparatai		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↓ maribaviras (CYP3A indukcija)	Nerekomenduojama maribaviro ir jonažolės vartoti kartu dėl galimo maribaviro veiksmingumo sumažėjimo.
Antivirusiniai vaistiniai preparatai nuo ŽIV		
Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai		
Efavirenas Etravirinas Nevirapinas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↓ maribaviras (CYP3A indukcija)	Vartojant maribaviro kartu su šiais nenukleozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, rekomenduojama koreguoti maribaviro dozę iki 1 200 mg du kartus per parą.
Nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai		
Tenofoviras dizoproksilis Tenofoviras alafenamidas Abakaviras Lamivudinas Emtricitabinas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↔ maribaviras ↔ nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai	Dozės koreguoti nereikia.
Proteazės inhibitoriai		
Ritonaviru sustiprinti proteazės inhibitoriai (atazanaviras, darunaviras, lopinaviras)	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↑ maribaviras (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Integrazės grandinės perdavimo inhibitoriai		
Dolutegraviras	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↔ maribaviras ↔ dolutegraviras	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį	Poveikis geometrinių vidurkių santykiui (90 % PI) (tikėtinas veikimo mechanizmas)	Rekomendacija dėl vartojimo su maribaviru
HMG-CoA reduktazės inhibitoriai		
Atorvastatinas Fluvastatinas Simvastatinas	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↑ HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (BCRP slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Rozuvastatinas ^a	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↑ rozuvastatinas (BCRP slopinimas)	Pacientą reikia atidžiai stebėti dėl su rozuvastatinu susijusių reiškinų, ypač dėl miopatijos ir rabdmiolizės.
Imunosupresantai		
Ciklosporinas ^a Everolimuzas ^a Sirolimuzas ^a	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↑ ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas (CYP3A/ P-gp slopinimas)	Dažnai stebėkite ciklosporino, everolimuzo ir sirolimuzo koncentraciją, ypač pradėjus ir nutraukus maribaviro vartojimą, ir prireikus koreguokite dozę.
Takrolimuzas ^a	↑ takrolimuzas AUC 1,51 (1,39, 1,65) C _{maks.} 1,38 (1,20, 1,57) C _{min.} 1,57 (1,41, 1,74) (CYP3A/P-gp slopinimas)	Dažnai stebėkite takrolimuzo koncentraciją, ypač pradėjus ir nutraukus maribaviro vartojimą, ir prireikus koreguokite dozę.
Geriamieji antikoagulantai		
Varfarinas (10 mg vienkartinė dozė, 400 mg maribaviro du kartus per parą)	↔ S-varfarinas AUC 1,01 (0,95, 1,07) (CYP2C9 slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Geriamieji kontraceptikai		
Sisteminio poveikio geriamieji kontraceptiniai steroidai	Sąveika netirta. Tikėtinas: ↔ geriamieji kontraceptiniai steroidai (CYP3A slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Sedacija sukiantys vaistiniai preparatai		
Midazolamas (0,075 mg/kg vienkartinė dozė, 400 mg maribaviro du kartus per parą 7 paras)	↔ midazolamas AUC 0,89 (0,79, 1,00) C _{maks.} 0,82 (0,70, 0,96)	Dozės koreguoti nereikia.

↑ = padidėjimas, ↓ = sumažėjimas, ↔ = be pokyčių

PI = pasikliautinasis intervalas

*Vienkartinės dozės AUC_{0-∞}, du kartus per parą vartojamos dozės AUC₀₋₁₂.

Pastaba: lentelė nėra išsami, tačiau joje pateikiami kliniškai svarbios sąveikos pavyzdžiai.

^a Žr. atitinkamą skyrimo informaciją.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie maribaviro vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). LIVTENCITY nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevarvoja kontracepcijos priemonių.

Nesitikima, kad maribavirus turės įtakos sisteminio poveikio geriamųjų kontraceptinių steroidų koncentracijai plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar maribavirus ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydomo LIVTENCITY metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimai su LIVTENCITY vartojusiais žmonėmis nebuvo atlikti. Atlikus kombinuotą žiurkių vaisingumo ir embriono bei vaisiaus vystymosi tyrimą, poveikio vaisingumui ar reprodukcijai nepastebėta, tačiau spermatozoidų tiesinio judėjimo greičio sumažėjimas buvo pastebėtas, kai dozės buvo ≥ 100 mg/kg per parą (apskaičiuota, kad tai yra < 1 kartą daugiau už ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą žmonėms skirtą dozę [angl. *recommended human dose*, RHD]). Atlikus neklinikinių tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis, poveikio nei patinų, nei patelių reprodukciniams organams nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

LIVTENCITY gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Nepageidaujami reiškiniai buvo registruojami 3 fazės tyrimo gydymo etapo ir stebėjimo etapo metu iki 20-osios tyrimo savaitės (žr. 5.1 skyrių). LIVTENCITY vidutinė ekspozicijos trukmė (SD) buvo 48,6 (13,82) dienos, ilgiausia – 60 dienų. Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ne mažiau kaip 10 % LIVTENCITY grupės tiriamųjų, buvo šios: skonio sutrikimai (46 %), pykinimas (21 %), viduriavimas (19 %), vėmimas (14 %) ir nuovargis (12 %). Dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (2 %) ir pykinimas, sumažėjęs svoris, nuovargis, padidėjusi imunosupresanto kiekis ir vėmimas (visos pasireiškė < 1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organizmo sistemų organų klasę ir dažnį. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) arba labai retas ($< 1/10\ 000$).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant LIVTENCITY

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Skonio sutrikimai*
	Dažnas	Galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas
	Dažnas	Viršutinės pilvo dalies skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
	Dažnas	Sumažėjęs apetitas
Tyrimai	Dažnas	Padidėjusi imunosupresanto koncentracija*, sumažėjęs svoris

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*

Skonio sutrikimai

Skonio sutrikimai (apimantys praneštus pageidaujamus terminus ageuzija, disgeuzija, hipogeuzija ir skonio sutrikimas) pasireiškė 46 % pacientų, gydytų LIVTENCITY. Dėl šių reiškinių LIVTENCITY vartojimas retai buvo nutrauktas (0,9 %) ir daugumai pacientų jie išnyko, kol pacientai toliau buvo gydomi (37 %) arba per vidutiniškai 7 dienas (Kaplando-Mejerio įvertis, 95 % PI: 4–8 dienos) po gydymo nutraukimo.

Imunosupresanto koncentracijos plazmoje padidėjimas

Imunosupresanto koncentracijos padidėjimas (apimantis pageidaujamus terminus – padidėjusi imunosupresanto koncentracija ir padidėjusi vaistinio preparato koncentracija) pasireiškė 9 % pacientų, gydytų LIVTENCITY. LIVTENCITY gali padidinti imunosupresantų, kurie yra CYP3A ir (arba) P-gp substratai su siauru terapiniu intervalu (įskaitant takrolimužą, ciklosporiną, sirolimužą ir everolimužą), koncentraciją (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

303 tyrimo metu 1 LIVTENCITY gydytam tiriamajam 13 dieną įvyko atsitiktinis perdozavimas viena papildoma doze (1 200 mg bendra paros dozė). Apie nepageidaujamą reakciją nepranešta.

202 tyrimo metu 40 tiriamųjų buvo skirtos 800 mg dozės du kartus per parą ir 40 tiriamųjų – 1 200 mg dozės du kartus per parą vidutiniškai maždaug 90 dienų. 203 tyrimo metu 40 tiriamųjų buvo skirtos 800 mg dozės du kartus per parą ir 39 tiriamiesiems – 1 200 mg dozės du kartus per parą ne ilgiau kaip 177 dienas. Abiejų tyrimų metu nebuvo pastebimų saugumo savybių skirtumų, palyginti su 303 tyrimu, kuriame tiriamieji maribaviro vartojo ne ilgiau kaip 60 dienų, 400 mg du kartus per parą grupėje.

Specifinio priešnuodžio maribavirui nėra. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų, ir taikyti tinkamą simptominių gydymą. Dėl didelio maribaviro prisijungimo prie plazmos baltymų mažai tikėtina, kad dializė reikšmingai sumažins maribaviro koncentraciją plazmoje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antivirusiniai vaistiniai preparatai, tiesioginio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – J05AX10.

Veikimo mechanizmas

Maribaviras yra konkurencinis UL97 baltymo kinazės inhibitorius. UL97 slopinimas vyksta viruso DNR replikacijos fazėje, slopinant UL97 serino / treonino kinazę, konkurencingai slopinant ATP prisijungimą prie kinazės ATP prisijungimo vietos, nedarant įtakos konkatemero brendimo procesui, panaikinant fosfotransferazę, slopinančią CMV DNR replikaciją ir brendimą, CMV DNR kapsidės suformavimą ir CMV DNR išsiskyrimą iš branduolio.

Antivirusinis aktyvumas

Maribavirus slopino žmogaus CMV replikaciją viruso kiekio sumažėjimo, DNR hibridizacijos ir plokštelių sumažėjimo tyrimų metu žmogaus plaučių fibroblastų ląstelių linijoje (MRC-5), žmogaus pirminio inksto (angl. *human embryonic kidney*, HEK) ir žmogaus apyvarpės fibroblastų (angl. *human foreskin fibroblast*, MRHF) ląstelėse. EC₅₀ vertės svyravo nuo 0,03 iki 2,2 μM priklausomai nuo ląstelių linijos ir tyrimo vertinamosios baigties. Maribavuro antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje taip pat buvo įvertintas lyginant su CMV klinikiniais izoliatais. Naudojant DNR hibridizacijos ir plokštelių sumažėjimo tyrimų metodus, EC₅₀ verčių mediana buvo atitinkamai 0,1 μM (n = 10, intervalas 0,03–0,13 μM) ir 0,28 μM (n = 10, intervalas 0,12–0,56 μM). Nepastebėta jokių reikšmingų EC₅₀ verčių skirtumų tarp keturių žmogaus CMV glikoproteino B genotipų (N = 2, 1, 4 ir 1 atitinkamai gB1, gB2, gB3 ir gB4).

Kombinuotas antivirusinis aktyvumas

Ištyrus maribavirą *in vitro* derinant su kitais antivirusiniais junginiais, pastebėtas stiprus antagonizmas su gancikloviru.

Derinant su cidofoviru, foskarnetu ir letermoviru antagonizmo nepastebėta.

Virusų atsparumas

Ląstelių kultūroje

Maribavirus neveikia UL54 koduojamos DNR polimerazės, kuri, esant tam tikroms mutacijoms, suteikia atsparumą ganciklovirui / valganciklovirui, foskarnetui ir (arba) cidofovirui. Nustatyta atsparumą maribavirui suteikiančių mutacijų UL97 gene: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L ir Y617del. Šios mutacijos suteikia atsparumą, dėl kurio EC₅₀ vertės padidėja nuo 3,5 karto iki > 200 kartų. UL27 geno variantai (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC ir 301311del) suteikė tik nedidelį atsparumą maribavirui (EC₅₀ padidėjo < 5 kartus), o L335P suteikė didelį atsparumą maribavirui.

Klinikiniuose tyrimuose

Atlikus 2 fazės 202 ir 203 tyrimus, kuriuose maribavuro vartojimas buvo vertinamas 279 KKLT arba SOT recipientams, po gydymo 23 iš 29 pacientų, kuriems iš pradžių pavyko pasiekti viremijos klirensą, o vėliau vartojant maribavuro CMV infekcija atsinaujino, pagal pUL97 genotipo nustatymo duomenis 17 pacientų nustatyta T409M arba H411Y mutacija, o 6 pacientams – C480F mutacija. Iš 25 pacientų, kurie nereagavo į >14 dienų gydymą maribaviru, 9 pacientai turėjo T409M arba H411Y mutacijas, o 5 pacientai turėjo C480F mutaciją. Papildomas pUL27 genotipo nustatymas buvo atliktas 39 pacientams 202 tyrime ir 43 pacientams 203 tyrime. Vienintelė su atsparumu susijusi pUL27 aminorūgšties pakaita, kuri nebuvo aptikta pradiniam etape, buvo G344D. Atlikus pUL27 ir pUL97 rekombinantų fenotipinę analizę paaiškėjo, kad pUL97 mutacijos T409M, H411Y ir C480F atitinkamai 78 kartus, 15 kartų ir 224 kartus padidina maribavuro EC₅₀, palyginti su laukinio tipo paderme, o pUL27 mutacijos G344D maribavuro EC₅₀, palyginti su laukinio tipo paderme, nesiskiria.

Atliekant 3 fazės 303 tyrimą, kurio metu buvo vertinamas maribavirus pacientams, turintiems fenotipinį atsparumą valganciklovirui / ganciklovirui, buvo atlikta maribavuro gydytų pacientų 134 suporuotų DNR sekų analizė visame pUL97 ir pUL27 koduojančiame regione. Gydymo metu atsiradusios pUL97 pakaitos F342Y (4,5 karto), T409M (78 kartus), H411L/N/Y (atitinkamai 69, 9 ir 12 kartų) ir (arba) C480F (224 kartus) buvo nustatytos 60 tiriamųjų ir buvo susijusios su atsako nebuvimu (47 tiriamieji buvo nesėkmingai gydomi, o 13 tiriamųjų patyrė atkrytį). Vienas tiriamasis su pUL27 L193F pakaita (2,6 karto sumažėjęs jautrumas maribavirui) pradiniam etape nepasiekė pirminės vertinamosios baigties. Be to, toliau nurodytos kelios mutacijos buvo susijusios su atsako

nebuvimu; F342Y+T409M+H411N (78 kartus), C480F+H411L+H411Y (224 kartus), F342Y+H411Y (56 kartus), T409M+C480F (224 kartus) ir H411Y+C480F (224 kartus).

Kryžminis atsparumas

Ląstelių kultūroje ir klinikiniuose tyrimuose pastebėtas kryžminis atsparumas maribavirui ir ganciklovirui / valganciklovirui (vGCV/GCV). 3 fazės 303 tyrime iš viso 44 maribaviro grupės pacientams, gavusiems tyrėjo paskirtą gydymą (angl. *investigator-assigned treatment*, IAT), buvo gydymo metu atsiradusių su atsparumu susijusių pakaitų (angl. *resistance associated substitution*, RAS). Iš jų 24 buvo gydymo metu atsiradusios C480F arba F342Y RAS. Abi yra kryžmiškai atsparios tiek ganciklovirui / valganciklovirui, tiek maribavirui. Iš šių 24 pacientų 1 (4 %) pasiekė pirminę vertinamąją baigtį. Iš viso pirminę vertinamąją baigtį pasiekė tik aštuoni iš šių 44 pacientų. pUL97 vGCV/GCV su atsparumu susijusios F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L ir Y617del pakaitos sumažina jautrumą maribavirui > 4,5 karto. Kiti vGCV/GCV atsparumo būdai nebuvo vertinami dėl kryžminio atsparumo maribavirui. pUL54 DNR polimerazės pakaitos, suteikiančios atsparumą vGCV/GCV, cidofovirui ar foskarnetui, išliko jautrios maribavirui.

Pakaitos pUL97 F342Y ir C480F – tai su atsparumu maribavirui susijusios gydymo metu atsiradusios pakaitos, suteikiančios > 1,5 karto mažesnę jautrumą vGCV/GCV, o toks sumažėjimas yra susijęs su fenotipiniu atsparumu vGCV/GCV. Šių pakaitų kryžminio atsparumo vGCV/GCV klinikinė reikšmė nenustatyta. Maribavirui atsparus virusas išliko jautrus cidofovirui ir foskarnetui. Be to, nėra jokių pranešimų apie tai, kad bet kokios pUL27 su atsparumu maribavirui susijusios pakaitos būtų vertinamos dėl kryžminio atsparumo vGCV/GCV, cidofovirui ar foskarnetui. Atsižvelgiant į tai, kad trūksta su atsparumu susijusių pakaitų šiems vaistiniams preparatams priskirti prie pUL27, kryžminio atsparumo pUL27 maribaviro pakaitoms nesitikima.

Klinikinis veiksmingumas

3 fazės, daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atvirame, veiklią medžiagą kontroliuojamame pranašumo tyrime (SHP620-303 tyrime) įvertintas gydymo LIVTENCITY veiksmingumas ir saugumas, palyginti su tyrėjo paskirtu gydymu (IAT), 352 KKL ir SOT recipientams su CMV infekcijomis, kurios buvo atsparios gydymui gancikloviru, valgancikloviru, foskarnetu arba cidofoviru, įskaitant CMV infekcijas su patvirtintu arba nepatvirtintu atsparumu 1 ar keliems vaistiniams preparatams nuo CMV. Refrakterinė CMV infekcija buvo apibrėžiama kaip dokumentais patvirtintas negebėjimas pasiekti > 1 log₁₀ CMV DNR koncentracijos sumažėjimo kraujyje ar plazmoje po 14 dienų ar ilgesnio intraveninio gydymo gancikloviru / per burną vartojamu valgancikloviru, intraveniniu foskarnetu arba intraveniniu cidofoviru. Šis apibrėžimas buvo taikomas dabartinei CMV infekcijai ir paskutinį kartą vartotam vaistiniam preparatui nuo CMV.

Pacientai buvo suskirstyti pagal transplantacijos tipą (KKL arba SOT) ir CMV DNR koncentraciją atrankos metu, o po to atsitiktinės atrankos būdu pagal 2:1 santykį buvo paskirti gauti LIVTENCITY 400 mg du kartus per parą arba IAT (gancikloviro, valgancikloviro, foskarneto arba cidofoviro) 8 savaitių gydymo laikotarpiui ir 12 savaitių stebėjimo etapui.

Vidutinis tiriamųjų asmenų amžius buvo 53 metai, dauguma tiriamųjų buvo vyrai (61 %), baltaodžiai (76 %) ir ne ispanakalbiai ar lotynų amerikiečiai (83 %), panašiai pasiskirstę abiejose gydymo grupėse. Pradinės ligos charakteristikos yra apibendrintos 3 lentelėje.

3 lentelė. 303 tyrimo populiacijos pradinių ligos charakteristikų suvestinė

Charakteristika ^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg du kartus per parą (N = 235)
Gydymas IAT prieš atsitiktinės atrankos procedūrą, n (%)^b		
Gancikloviras / valgancikloviras	98 (84)	204 (87)
Foskarnetas	18 (15)	27 (12)
Cidofoviras	1 (1)	4 (2)
Gydymas IAT po atsitiktinės atrankos, n (%)		
Foskarnetas	47 (41)	netaikoma
Gancikloviras / valgancikloviras	56 (48)	netaikoma
Cidofoviras	6 (5)	netaikoma
Foskarnetas + gancikloviras / valgancikloviras	7 (6)	netaikoma
Transplantacijos tipas, n (%)		
KKLT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Inkstas ^d	32 (46)	74 (52)
Plaučiai ^d	22 (32)	40 (28)
Širdis ^d	9 (13)	14 (10)
Keli organai ^d	5 (7)	5 (4)
Kepenys ^d	1 (1)	6 (4)
Kasa ^d	0	2 (1)
Žarnynas ^d	0	1 (1)
CMV DNR koncentracijos kategorija pagal centrinės laboratorijos duomenis, n (%)^e		
Didelė	7 (6)	14 (6)
Vidutinė	25 (21)	68 (29)
Maža	85 (73)	153 (65)
Pradinė simptominė CMV infekcija^f		
Ne	109 (93)	214 (91)
Taip ^f	8 (7)	21 (9)
CMV sindromas (tik SOT), n (%) ^{d, f}	7 (88)	10 (48)
Invazinė audinių liga, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = citomegalovirusas, DNR = deoksiribonukleorūgštis, KKLT = kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, IAT = tyrėjo paskirtas gydymas nuo CMV, maks. = maksimalus, min. = minimalus, N = pacientų skaičius, SOT = solidinio organo transplantacija.

^a Pradinė vertė buvo apibrėžiama kaip paskutinė vertė, buvusi pirmosios tyrimui paskirto gydymo dozės dieną arba prieš ją, arba atsitiktinės atrankos data pacientams, kuriems nebuvo paskirtas tyrimui skirtas gydymas.

^b Procentai apskaičiuoti pagal atsitiktinės imties tiriamųjų skaičių kiekviename stulpelyje. Naujausias vaistinis preparatas nuo CMV, naudojamas tinkamumo refrakteriškumo atžvilgiu kriterijams patvirtinti.

^c Naujausia transplantacija.

^d Procentai apskaičiuoti pagal kategorijoje esančių pacientų skaičių.

^e Analizei viruso koncentracija buvo apibrėžta pagal pradinius centrinės specializuotos laboratorijos CMV DNR qPCR rezultatus plazmoje: didelė ($\geq 91\,000$ TV/ml), vidutinė ($\geq 9\,100$ ir $< 91\,000$ TV/ml) ir maža ($< 9\,100$ TV/ml).

^f Patvirtino Vertinamųjų baigčių nustatymo komitetas (angl. *Endpoint Adjudication Committee*, EAC).

^g Pacientai galėjo sirgti CMV sindromu ir audinių invazine liga.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo patvirtinta CMV viremijos klirensu (CMV DNR koncentracija plazmoje mažesnė už apatinę kiekybinio nustatymo ribą ($< \text{LLOQ}$; t. y. < 137 TV/ml)) 8-ąją savaitę, nepriklausomai nuo to, ar tyrime paskirtas gydymas buvo nutrauktas nepasibaigus nustatytam 8 savaičių gydymui. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo CMV viremijos klirensas ir CMV infekcijos simptomų kontrolė 8-ąją savaitę, išlaikant šį gydymo poveikį iki 16-osios savaitės. CMV infekcijos simptomų kontrolė buvo apibrėžiama kaip audinių invazinės ligos arba CMV

sindromo išnykimas arba pagerėjimas pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo simptomų, arba naujų simptomų nebuvimas pacientams, kuriems pradžioje nebuvo simptomų.

Pirminės vertinamosios baigties atžvilgiu LIVTENCITY buvo pranašesnis už IAT (atitinkamai 56 %, palyginti su 24 %, $p < 0,001$). Kalbant apie pagrindinę antrinę vertinamąją baigtį, LIVTENCITY ir IAT grupėje atitinkamai 19 % ir 10 % pacientų pasiekė CMV viremijos klirensą ir CMV infekcijos simptomų kontrolę ($p = 0,013$) (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Pirminių ir pagrindinių antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė (atsitiktinių imčių rinkinys) 303 tyrime

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg du kartus per parą (N = 235) n (%)
Pirminė vertinamoji baigtis: CMV viremijos klirensas 8-ąją savaitę		
Iš viso		
Į gydymą reagavę pacientai	28 (24)	131 (56)
Pakoreguotas reagavusiųjų į gydymą pacientų dalies skirtumas (95 % PI) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
P vertė: koreguota ^a		<0,001
Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis: CMV viremijos klirensas ir CMV infekcijos simptomų kontrolė^b 8-ąją savaitę, išlaikant iki 16-osios savaitės^b		
Iš viso		
Į gydymą reagavę pacientai	12 (10)	44 (19)
Pakoreguotas reagavusiųjų į gydymą pacientų dalies skirtumas (95 % PI) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p vertė: koreguota ^a		0,013

PI = pasikliautinis intervalas; CM = citomegalovirusas; KKLK = kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija; IAT = tyrėjo paskirtas gydymas nuo CMV; N = pacientų skaičius; SOT = solidinio organo transplantacija.

^a Cochran-Mantel-Haenszel svertinio vidurkio metodas buvo taikomas koreguotam proporcijų skirtumui (maribavirus-IAT), atitinkamam 95 % PI ir p vertei, pakoregavus pagal transplantacijos tipą ir pradinę CMV DNR koncentraciją plazmoje.

^b CMV infekcijos simptomų kontrolė buvo apibrėžiama kaip audinių invazinės ligos arba CMV sindromo išnykimas arba pagerėjimas pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo simptomų, arba naujų simptomų nebuvimas pacientams, kuriems pradžioje nebuvo simptomų.

Gydymo poveikis buvo nuoseklus su visų tipų transplantatais, visose amžiaus grupėse ir sergant CMV sindromu / liga pradžioje. Tačiau LIVTENCITY buvo mažiau veiksmingas tiriamiesiems su padidinta CMV DNR koncentracija ($\geq 50\,000$ TV/ml) ir genotipo atsparumo neturintiems pacientams (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Į gydymą reagavusių pacientų procentas pagal pogrupius 303 tyrime

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg du kartus per parą (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Transplantato tipas				
SOT	18/69	26	79/142	56
KKLT	10/48	21	52/93	56
Pradinė CMV DNR viruso koncentracija				
Mažas	21/85	25	95/153	62
Vidutinis / didelis	7/32	22	36/82	44
Genotipinis atsparumas kitiems vaistiniams preparatams nuo CMV				
Taip	14/69	20	76/121	63
Ne	11/34	32	42/96	44
CMV sindromas / liga pradžioje				
Taip	1/8	13	10/21	48
Ne	27/109	25	121/214	57
Amžiaus grupė				
18–44 metai	8/32	25	28/55	51
45–64 metai	19/69	28	71/126	56
≥ 65 metai	1/16	6	32/54	59

CMV = citomegalovirusas, DNR = dezoksiribonukleino rūgštis, KKLT = kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, SOT = solidinio organo transplantacija

Pasikartojimas

Antrinė vertinamoji baigtis – CMV viremijos pasikartojimas buvo nustatyta 57 % pacientų, gydytų maribaviru, ir 34 % IAT gydytų pacientų. Iš jų 18 % pacientų maribaviro grupėje CMV viremijos pasikartojimas pasireiškė gydymo metu, palyginti su 12 % IAT grupėje. CMV viremijos pasikartojimas stebėjimo laikotarpiu buvo nustatytas 39 % pacientų maribaviro grupėje ir 22 % pacientų IAT grupėje.

Bendras mirtingumas: mirtingumas dėl visų priežasčių buvo vertinamas per visą tyrimo laikotarpį. Tyrimo metu mirė panašus procentas tiriamųjų kiekvienoje gydymo grupėje (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti LIVTENCITY tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis citomegalovirusinei infekcijai gydyti (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Maribaviro farmakologinį aktyvumą lemia pirminis vaistinis preparatas. Maribaviro farmakokinetika buvo apibūdinta po vartojimo per burną sveikiems asmenims ir pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija. Maribaviro ekspozicija didėjo maždaug proporcingai dozei. Sveikiems tiriamiesiems, vartojant 400 mg maribaviro du kartus per parą, geometrinio vidurkio pusiausvyros būklėje AUC_{0-1} , C_{maks} ir C_{min} vertės buvo atitinkamai $101\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $16,4\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ir $2,89\ \mu\text{g}/\text{ml}$.

Toliau pateikiama informacija apie maribaviro ekspoziciją pusiausvyros būklėje transplantatų recipientams, kai per burną vartojama 400 mg dozė du kartus per parą, pagrįsta populiacijos farmakokinetikos analize. Pusiausvyros būklė buvo pasiekta per 2 dienas, o akumuliacijos santykis

AUC buvo 1,47 ir $C_{maks.}$ – 1,37. Maribaviro farmakokinetinių parametų tiriamojo kintamumas (< 22 %) ir kintamumas tarp tiriamųjų (< 37 %) yra mažas arba vidutinis.

6 lentelė. Maribaviro farmakokinetinės savybės transplantantų recipientams remiantis populiacijos farmakokinetikos analize

Parametro GM (% CV)	AUC _{0-τ} $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	$C_{maks.}$ $\mu\text{g}/\text{ml}$	$C_{min.}$ $\mu\text{g}/\text{ml}$
Maribaviras 400 mg du kartus per parą	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
GM: geometrinis vidurkis, % CV: geometrinis variacijos koeficientas			

Absorbcija

Maribaviras buvo greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus 1,0–3,0 valandoms po dozės pavartojimo. Maribaviro ekspozicijai neturi poveikio tabletės susmulkinimas, susmulkintos tabletės vartojimas per nazogastrinę (NG) / orogastrinę vamzdelį arba vartojimas kartu su protonų siurblio inhibitoriais (PPI), histamino H₂ receptorių antagonistais (H₂ blokatoriais) ar antacidiniais vaistiniais preparatais.

Maisto poveikis

Sveikiems tiriamiesiems per burną suvartojus vienkartinę 400 mg maribaviro dozę su riebiu, kaloringu maistu, bendra ekspozicija (AUC) nepakito, o maribaviro $C_{maks.}$ sumažėjo 28 %, o tai nebuvo laikoma kliniškai reikšminga.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetine analize, apskaičiuota, kad tariamasis pusiausvyros būklės pasiskirstymo tūris yra 24,9 l.

In vitro maribaviras su žmogaus plazmos baltymais jungėsi 98,0 %, kai koncentracija buvo 0,05–200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. *Ex vivo* maribaviro jungimasis su baltymais (98,5–99,0 %) atitiko *in vitro* duomenis, o tarp sveikų tiriamųjų asmenų, tiriamųjų, kuriems yra sutrikusi kepenų (vidutiniškai sunkiai) ar inkstų (lengvai, vidutiniškai sunkiai ar sunkiai) funkcija, žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užsikrėtusių pacientų ar pacientų, kuriems atlikta transplantacija, akivaizdžių skirtumų nepastebėta.

Maribaviras gali prasiskverbti pro žmogaus hematoencefalinį barjerą, tačiau tikimasi, kad skvarba į CNS bus maža, palyginti su koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

In vitro duomenys rodo, kad maribaviras yra P-glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) ir organinių katijonų nešiklio 1 (OCT1) nešiklių substratas. Maribaviro koncentracijos plazmoje pokyčiai dėl P-gp / BCRP / OCT 1 slopinimo nebuvo kliniškai reikšmingi.

Biotransformacija

Maribaviras pirmiausia šalinamas dėl kepenų metabolizmo per CYP3A4 (pagrindinio metabolizmo kelio apskaičiuota metabolizuojama dalis yra ne mažesnė kaip 35 %), o antrinis kelias – per CYP1A2 (apskaičiuota, kad metabolizuojama ne daugiau kaip 25 Remiantis %). Pagrindinis maribaviro metabolitas susidaro dėl izopropilo dalies N-dealkilinimo ir yra laikomas farmakologiškai neaktyviu. Šio pagrindinio metabolito metabolizmo santykis plazmoje buvo 0,15–0,20. Žmonių organizme maribaviro gliukuronidacijoje dalyvauja keli UGT fermentai, t. y. UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 ir galbūt UGT1A9, tačiau, remiantis *in vitro* duomenimis, gliukuronidacijos indėlis į bendrą maribaviro klirenšą yra nedidelis.

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, maribaviro metabolizme nedalyvauja CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 ar UGT2B15.

Eliminacija

Apskaičiuotas maribaviro pusinės eliminacijos laikas ir klirensas vartojant per burną pacientams, kuriems atlikta transplantacija, yra atitinkamai 4,3 val. ir 2,67 l/h. Po vienkartinės [¹⁴C]-maribaviro dozės vartojimo per burną su šlapimu ir išmatomis buvo išgauta atitinkamai apie 61 % ir 14 % radioaktyviosios medžiagos, daugiausia kaip pagrindinis ir neaktyvus metabolitas. Nepakitusio maribaviro išsiskyrimas su šlapimu yra minimalus.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Po vienkartinės 400 mg maribaviro dozės vartojimo nepastebėta jokio kliniškai reikšmingo lengvo, vidutinio sunkumo ar sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo (išmatuotas kreatinino klirensas nuo 12 iki 70 ml/min.) poveikio bendriems maribaviro farmakokinetiniams parametrams. Maribaviro farmakokinetinių parametru skirtumas tarp tiriamųjų, kuriems yra lengvai, vidutiniškai sunkiai ar sunkiai sutrikusi inkstų funkcija, ir tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, buvo < 9 %. Kadangi maribaviras yra labai susijungęs su plazmos baltymais, mažai tikėtina, kad hemodializės ar peritoninės dializės metu maribaviras bus reikšmingai pašalintas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Po vienkartinės 200 mg maribaviro dozės vartojimo nepastebėta kliniškai reikšmingo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo (B klasės pagal Child-Pugh, 7–9 balų) poveikio bendrojo ar neprišijungusio maribaviro farmakokinetiniams parametrams. Lyginant su sveikais kontroliniais tiriamaisiais, AUC ir C_{maks.} buvo atitinkamai 26 % ir 35 % didesnės tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sunki. Nežinoma, ar maribaviro poveikis padidės pacientams, kuriems yra sunkiai sutrikusi kepenų funkcija.

Amžius, lytis, rasė, etninė kilmė ir svoris

Amžius (18–79 metai), lytis, rasė (baltaodžiai, juodaodžiai, azijiečiai ar kt.), etninė kilmė (ispanakalbiai / lotynų amerikiečiai arba ne ispanakalbiai / lotynų amerikiečiai) ir kūno svoris (36–141 kg), remiantis populiacijos farmakokinetine analize, neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio maribaviro farmakokinetikai.

Transplantatų tipai

Transplantatų tipai (KKLT ir SOT), skirtingi SOT tipai (kepenų, plaučių, inkstų ar širdies) arba recipientų reakcija į virškinimo trakto (GI) transplantatą (angl. *graft-versus host disease*, GvHD) neturi kliniškai reikšmingo poveikio maribaviro farmakokinetikai.

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendroji informacija

Žiurkėms ir beždžionėms buvo pastebėta regeneracinė anemija ir žarnyno gleivinės ląstelių hiperplazija, pasireiškianti dehidratacijos metu kartu su minkštų ar skystų išmatų ir elektrolitų pokyčių klinikiniais pastebėjimais (tik beždžionėms). Beždžionėms nepastebėto neigiamo poveikio lygis (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) nenustatytas ir buvo < 100 mg/kg per parą, t. y. maždaug 0,25 ekspozicijos žmogui, vartojant rekomenduojamą žmonėms skirtą dozę (RHD). Žiurkėms NOAEL buvo 25 mg/kg per parą, kai ekspozicija patinams ir patelėms buvo atitinkamai 0,05 ir 0,1 karto didesnė už ekspoziciją žmogui, vartojant RHD.

Maribaviro fototoksiškumas *in vitro* nenustatytas, todėl manoma, kad fototoksiškumo tikimybė žmonėms yra mažai tikėtina.

Žiurkių choroidiniame rezginyje, beždžionių smegenyse ir cerebrospinaliniame skystyje aptikta nedaug maribaviro (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kancerogenezė

Nebuvo nustatyta jokio kancerogeninio potencialo žiurkėms iki 100 mg/kg per parą, kai ekspozicija patinams ir patelėms buvo atitinkamai 0,2 ir 0,36 karto didesnė už ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą žmonėms skirtą dozę. Pelių patinams nustatytas neaiškus hemangiomas, hemangiosarkomos, kombinuotos hemangiomas ir hemangiosarkomos paplitimo padidėjimas įvairiuose audiniuose, vartojant 150 mg/kg per parą dozę, yra neaiškios svarbos rizikos žmonėms atžvilgiu, nes poveikio pelių patelėms ir žiurkėms po 104 savaičių vartojimo nebuvo, po 13 savaičių vartojimo pelių patinams ir patelėms nebuvo navikinio proliferacinio poveikio, buvo neigiamas genotoksiškumo paketas ir skyrėsi vartojimo žmonėms trukmė. Nenustatyta jokių kancerogeninių rezultatų vartojant kitą mažesnę 75 mg/kg per parą dozę, kuri patinams ir patelėms sudarė atitinkamai maždaug 0,35 ir 0,25 ekspozicijos žmogui, vartojant rekomenduojamą žmonėms skirtą dozę.

Mutogenezė

Maribaviras nebuvo mutageniškas atliekant bakterijų mutacijų tyrimą ir klastogeniškas atliekant kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą. Atliekant pelių limfomos tyrimus, maribaviras parodė mutageninį potencialą, jei nebuvo metabolinio aktyvinimo, o esant metaboliniam aktyvinimui rezultatai buvo nevienareikšmiai. Apskritai įrodymų visuma rodo, kad maribaviras nėra genotoksiškas.

Reprodukcija

Vaisingumas

Kombinuoto žiurkių vaisingumo bei embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo metu maribaviras vaisingumui poveikio neturėjo. Tačiau žiurkių patinams spermatozoidų tiesinio judėjimo greitis sumažėjo, kai dozės buvo ≥ 100 mg/kg per parą (apskaičiuota, kad jos yra mažesnės už ekspoziciją žmogui, kai vartojama rekomenduojama žmogui skirta dozė), tačiau tai neturėjo jokio poveikio patinų vaisingumui.

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Kombinuoto vaisingumo bei embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo su žiurkėmis metu maribaviras nebuvo teratogeniškas ir neturėjo poveikio embriono ir vaisiaus augimui ar vystymuisi, kai jo dozės neviršijo 400 mg/kg per parą. Patelėms buvo pastebėtas gyvų vaisių skaičiaus sumažėjimas, nes padaugėjo ankstyvųjų rezorbcijų ir žūčių po implantacijos vartojant maribaviro visomis tirtomis dozėmis, kurios buvo toksiškos patelėms. Mažiausia dozė atitiko maždaug pusę ekspozicijos žmogui vartojant RHD. Toksinio poveikio žiurkių prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo metu pastebėta, kad, vartojant ≥ 150 mg/kg per parą maribaviro dozių, mažėja jauniklių išgyvenamumas dėl prastos patelės priežiūros, mažėja kūno svorio prieaugis, susijęs su vėluojančiais raidos etapais (atsiskiria ausyčių kriauklės, atsiveria akys ir atsiskiria apyvarpė). 50 mg/kg per parą dozė neturėjo poveikio postnataliniam vystymuisi. F₁ kartos vaisingumas ir poravimosi efektyvumas, taip pat jų gebėjimas išsaugoti nėštumą ir susilaukti gyvų palikuonių nebuvo paveikti vartojant iki 400 mg/kg per parą dozę.

Triušiams maribaviras nebuvo teratogeniškas, kai jo dozės neviršijo 100 mg/kg per parą (maždaug 0,45 karto didesnės už ekspoziciją žmonėms, kai vartojama RHD).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))
Karboksimetilkraakmo natrio druska
Magnio stearatas (E470b)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Makrogolis (polietilenglikolis) (E1521)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (ES) (E133)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

36 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu.

28, 56 arba 112 (2 buteliukai po 56) plėvele dengtų tablečių pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. lapkričio 09 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LIVTENCITY 200 mg plėvele dengtos tabletės
maribaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg maribaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

112 plėvele dengtų tablečių (2 buteliukai po 56)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1672/001 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/22/1672/002 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/22/1672/003 112 plėvele dengtų tablečių (2 buteliukai po 56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

LIVTENCITY 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LIVTENCITY 200 mg plėvele dengtos tabletės
maribaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg maribaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1672/001 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/22/1672/002 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/22/1672/003 112 plėvele dengtų tablečių (2 buteliukai po 56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

LIVTENCITY 200 mg plėvele dengtos tabletės maribaviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra LIVTENCITY ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant LIVTENCITY
3. Kaip vartoti LIVTENCITY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti LIVTENCITY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra LIVTENCITY ir kam jis vartojamas

LIVTENCITY yra antivirusinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos maribaviro.

Tai vaistas, skirtas gydyti suaugusiesiems, kuriems buvo persodinti organai arba kaulų čiulpai ir kuriems pasireiškė CMV (citomegaloviruso) infekcija, kuri neišnyko arba atsinaujino po kito antivirusinio vaisto vartojimo.

CMV yra virusas, kurį turi daug žmonių nejausdami jokių simptomų; paprastai jis tiesiog lieka organizme, nepadarydamas jokios žalos. Tačiau jei po organų ar kaulų čiulpu transplantacijos Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi, gali būti didesnė rizika susirgti nuo CMV.

2. Kas žinotina prieš vartojant LIVTENCITY

LIVTENCITY vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:
 - gancikloviro (vartojamas CMV infekcijai gydyti);
 - valgancikloviro (vartojamas CMV infekcijai gydyti).

Jei Jums tinka kuri nors iš pirmiau išvardytų sąlygų, LIVTENCITY Jums neturi būti skiriamas. Jei nesate tikri, prieš vartodami LIVTENCITY pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti LIVTENCITY, jeigu jau esate gydomi ciklosporinu, takrolimuzu, sirolimuzu arba everolimuzu (vaistais nuo transplantato atmetimo).

Gali prirreikti papildomų kraujo tyrimų, norint sužinoti šių vaistų koncentraciją kraujyje. Didelė šių vaistų koncentracija gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Vaikams ir paaugliams

LIVTENCITY nėra skirtas vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams. Taip yra todėl, kad LIVTENCITY nebuvo išbandytas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir LIVTENCITY

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip turite padaryti todėl, kad LIVTENCITY gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui, o kiti vaistai gali turėti įtakos LIVTENCITY veikimui. Gydytojas arba vaistininkas pasakys, ar saugu vartoti LIVTENCITY kartu su kitais vaistais.

Tam tikrų vaistų negalima vartoti kartu su LIVTENCITY. Žr. sąrašą skyrelyje „LIVTENCITY vartoti draudžiama“.

Taip pat pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų. Taip yra todėl, kad gydytojui gali tekti pakeisti vaistus arba pakeisti jų dozę:

- rifabutino, rifampicino – tuberkuliozės (TB) arba susijusioms infekcijoms gydyti;
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) – augalinių vaistų nuo depresijos ir miego sutrikimų;
- statinų, pavyzdžiui, atorvastatino, fluvastatino, rozuvastatino, simvastatino, pravastatino, pitavastatino – padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti;
- karbamazepino, fenobarbitaio, fenitoino – paprastai nuo traukulių ar priepuolių (epilepsijos);
- efavireno, etravirino, nevirapino – ŽIV infekcijai gydyti;
- antacido (aliuminio ir magnio hidroksido geriamąsios suspensijos) – nuo rėmens ar nevirškinimo dėl skrandžio rūgšties pertekliaus;
- famotidino – nuo rėmens ar nevirškinimo dėl skrandžio rūgšties pertekliaus;
- digoksiną– vaisto širdžiai;
- klaritromicino – antibiotiko;
- ketokonazolo ir vorikonazolo – grybelinėms infekcijoms gydyti;
- diltiazemo – vaisto širdžiai;
- dekstrometorfano – vaisto nuo kosulio;
- varfarino – antikoagulianto;
- geriamųjų kontraceptinių steroidų – kontracepcijai;
- midazolamo – kaip raminamojo vaisto.

Vaistų, kurie gali turėti sąveiką su LIVTENCITY, sąrašo galite paprašyti gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. LIVTENCITY nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Taip yra todėl, kad jis nebuvo tirtas nėščiosioms ir nėra žinoma, ar LIVTENCITY pakenks Jūsų kūdikiui nėštumo metu.

Žindymo laikotarpis

Jeigu žindote arba planuojate žindyti, tai prieš vartodama šį vaistą pasakykite gydytojui.

Nerekomenduojama žindyti vartojant LIVTENCITY. Taip yra todėl, kad nežinoma, ar LIVTENCITY gali patekti į motinos pieną arba paveikti Jūsų kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

LIVTENCITY gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

LIVTENCITY sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti LIVTENCITY

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

Rekomenduojama dozė yra 400 mg du kartus per parą. Tai reiškia, kad ryte geriate dvi LIVTENCITY 200 mg tabletes, o vakare – dar dvi 200 mg tabletes. Šio vaisto galima vartoti valgio metu arba nevalgius, visą arba susmulkintą tabletę.

Ką daryti pavartojus per didelę LIVTENCITY dozę?

Jeigu suvartojote per didelę LIVTENCITY dozę, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti LIVTENCITY

Jei praleidote dozę ir lieka mažiau nei 3 valandos iki kitos įprastinės dozės, praleiskite praleistą dozę ir grįžkite prie įprasto tvarkaraščio. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti LIVTENCITY

Net jei pasijutote geriau, nenutraukite LIVTENCITY vartojimo nepasitarę su gydytoju. Vartojant LIVTENCITY taip, kaip rekomenduojama, turėtų būti didžiausia tikimybė išgyti nuo CMV infekcijos ir (arba) ligos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu pasireiškė šis šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- skonio jutimo pokyčiai;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- nuovargis.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- padidėjusi vaistų nuo transplantato atmetimo koncentracija kraujyje;
- skrandžio (pilvo) skausmas;
- apetito praradimas;
- galvos skausmas;
- svorio netekimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti LIVTENCITY

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

LIVTENCITY sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra maribaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg maribaviro
- Pagalbinės medžiagos yra
 - Tabletės šerdis
 - Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)), karboksietilkrakmolo natrio druska (žr. 2 skyrių), magnio stearatas (E470b)
 - Plėvelė
 - Polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis (t. y. polietilenglikolis) (E1521), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (ES) (E133)

LIVTENCITY išvaizda ir kiekis pakuotėje

LIVTENCITY 200 mg plėvele dengtos tabletės yra mėlynos, ovalios, išgaubtos su įspaudu „SHP“ vienoje pusėje ir „620“ kitoje pusėje.

Tabletės supakuotos į didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukus su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kuriuose yra 28, 56 arba 112 (2 buteliukai po 56) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.