

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIVTENCITY 200 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg maribavīra (maribavir).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Zila, izliekta, ovālas formas, 15,5 mm tablete ar gravējumu “SHP” vienā pusē un “620” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

LIVTENCITY ir indicēts citomegalovīrusa (CMV) infekcijas un/vai pret vienu vai vairākiem iepriekš lietotiem terapijas līdzekļiem, tai skaitā ganciklovīru, valganciklovīru, cidofovīru vai foskarnetu, refraktāras slimības (ar vai bez rezistences) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija (HCŠT) vai solida orgāna transplantācija (SOT).

Jāņem vērā oficiālie norādījumi par atbilstošu pretvīrusu līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

LIVTENCITY terapiju drīkst uzsākt ārsti ar pieredzi tādu pacientu ārstēšanā, kuriem ir veikta solida orgāna transplantācija vai hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija.

Devas

Ieteicamā LIVTENCITY deva ir 400 mg (divas 200 mg tabletes) divreiz dienā, 8 nedēļas dienā saņemot kopā 800 mg devu. Var būt nepieciešama ārstēšanas ilguma pielāgošana atbilstoši pacienta klīniskajiem rādītājiem.

Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A induktoriem

LIVTENCITY lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem citohroma P450 3A (CYP3A) induktoriem rifampicīnu, rifabutīnu vai asinszāli nav ieteicama, jo pastāv iespēja, ka var samazināties maribavīra efektivitāte.

Ja LIVTENCITY lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, efavirenzu, fenobarbitālu un fenitoīnu) ir nenovēršama, LIVTENCITY deva ir jāpalielina līdz 1200 mg divreiz dienā (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Izlaista deva

Pacientiem jānorāda: ja ir aizmirsta LIVTENCITY deva un nākamā deva ir jālieto nākamo 3 stundu laikā, aizmirstā deva ir jāizlaiž un zāļu lietošana jāturpina saskaņā ar parasto grafiku. Pacienti nedrīkst lietot divreiz lielāku nākamo devu vai devu, kas lielāka par parakstīto devu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem LIVTENCITY devas pielāgošana nav nepieciešama. LIVTENCITY lietošana pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (*End Stage Renal Disease ESRD*), tajā skaitā pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav pētīta. Pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav gaidāms, ka būs nepieciešama devas pielāgošana, jo maribavīrs izteikti saistās ar plazmas proteīniem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A* kategorija) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B* kategorija) LIVTENCITY devas pielāgošana nav nepieciešama. LIVTENCITY lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* kategorija) nav pētīta. Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem maribavīra iedarbība nozīmīgi pastiprinās. Tāpēc, lietojot LIVTENCITY pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

LIVTENCITY drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

LIVTENCITY ir paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai, un to var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi. Apvalkoto tableti var lietot kā veselu tableti, sasmalcinātu tableti vai sasmalcinātu tableti, izmantojot nazogastrālu vai orogastrālu zondi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar ganciklovīru vai valganciklovīru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Virusoloģiska neveiksme ārstēšanas laikā un recidīvs pēc ārstēšanas

LIVTENCITY terapijas laikā vai pēc tās beigām iespējama virusoloģiska neveiksme. Vīrusa infekcijas recidīvs pēcterapijas periodā parasti sākas 4–8 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas. Dažas ar maribavīra pUL97 rezistenci saistītās aminoskābju substitūcijas ir saistītas ar krustenisku rezistenci pret ganciklovīru un valganciklovīru. Pacientiem, kuri nereaģē uz terapiju, ir jākontrolē CMV DNS

līmenis un jānosaka rezistences mutācijas. Ja tiek atklātas maribavīra rezistences mutācijas, terapija jāpārtrauc.

CMV slimība, kas skar arī CNS

LIVTENCITY nav pētīts pacientiem ar CMV infekciju CNS. Pamatojoties uz neklīniskiem datiem, paredzams, ka vīrusa maribavīra nonākšana CNS salīdzinājumā ar līmeni plazmā ir zema (skatīt 5.2. un 5.3. apakšpunktu). Tāpēc nav paredzams, ka ar LIVTENCITY varētu efektīvi ārstēt CMV infekciju CNS (piemēram, meningoencefalītu).

Lietošana kopā ar imūnsupresantiem

LIVTENCITY var paaugstināt tādu imūnsupresantu koncentrāciju, kas ir citohroma P450 (CYP)3A/P-gp substrāti ar šauru terapeitiskās darbības diapazonu (pie tiem pieder arī takrolims, ciklosporīns, sirolīms un everolīms). Šo imūnsupresantu līmenis plazmā bieži jākontrolē visā LIVTENCITY terapijas laikā, īpaši pēc tā lietošanas sākšanas un pārtraukšanas, un pēc vajadzības jāpielāgo to devas (skatīt 4.5., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Blakusparādību vai samazinātas efektivitātes risks zāļu mijiedarbības dēļ

LIVTENCITY lietošana vienlaicīgi ar noteiktām zālēm var izraisīt zināmu vai iespējami nozīmīgas zāļu mijiedarbības; dažas no tām var izraisīt:

- iespējami klīniski nozīmīgas blakusparādības no lielākas vienlaicīgi lietoto zāļu iedarbības;
- LIVTENCITY terapeitiskās iedarbības samazināšanos.

Skatīt 1. tabulu, kurā norādīti soļi, lai novērstu vai samazinātu mijiedarbību ar šīm zināmajām vai potenciāli nozīmīgajām zālēm, tostarp ieteikumi par devām (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz LIVTENCITY

Maribavīru primāri metabolizē CYP3A, un ir paredzams, ka zāles, kas inducē vai inhibē CYP3A, ietekmē maribavīra klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietojot LIVTENCITY vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A inhibitori, var paaugstināties maribavīra koncentrācija plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr, lietojot maribavīru vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Paredzams, ka lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, efavirenu un asinszāli) izraisīs nozīmīgu maribavīra koncentrācijas samazināšanos plazmā, kas, savukārt, var izraisīt efektivitātes samazināšanos. Tāpēc jāapsver iespēja lietot alternatīvas zāles ar zemāku CYP3A inducēšanas potenciālu. maribavīra lietošana vienlaicīgi ar tādiem spēcīgiem citohroma P450 3A (CYP3A) induktoriem, kā rifampicīnu, rifabutīnu vai asinszāli, nav ieteicama.

Ja maribavīra lietošana vienlaicīgi ar citiem spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, efavirenu, fenobarbitālu un fenitoīnu) nav novēršama, maribavīra deva ir jāpalielina līdz 1200 mg divreiz dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Maribavīra ietekme uz citām zālēm

Maribavīra lietošana vienlaicīgi ar valganciklovīru un ganciklovīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). LIVTENCITY var antagonizēt ganciklovīra un valganciklovīra pretvīrusu iedarbību, jo inhibē cilvēka CMV UL97 serīna/treonīna kināzi, kas ir nepieciešama ganciklovīra un valganciklovīra aktivizēšanai/fosforilēšanai (skatīt 4.3. un 5.1. apakšpunktu).

Pamatojoties uz *in vitro* un klīnisku mijiedarbības pētījumu rezultātiem (1. tabula un 5.2. apakšpunkts), terapeitiskā koncentrācijā klīniski nozīmīga mijiedarbība nav gaidāma, ja maribavīrs tiek lietots vienlaicīgi ar CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 un 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; žults sāļu izvadīšanas sūkņa (*bile salt export pump*-BSEP); daudzu zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīna (*multidrug and toxin extrusion* – MATE)/2K; organisko anjonu transportvielām (OAT)1; organisko katjonu transportvielām (*organic cation transporters* - OCT)1 un OCT2; organiskos anjonus transportējošā polipeptīda (OATP)1B1 un OATP1B3 substrātiem.

In vitro maribavīrs inducēja CYP1A2 enzīmu. Klīniski dati, kas ļautu izslēgt ar CYP1A2 inducēšanu saistītas mijiedarbības risku *in vivo*, nav pieejami. Tādēļ jāizvairās no maribavīra lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kas ir jutīgi CYP1A2 substrāti ar šauru terapeitiskās darbības diapazonu (piemēram, tizanidīnu un teofilīnu), jo pastāv CYP1A2 substrātu efektivitātes trūkuma risks.

Lietošana vienlaicīgi ar maribavīru paaugstināja takrolīma koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu). Ja imūnsupresanti takrolīms, ciklosporīns, everolīms vai sirolīms tiek lietoti vienlaicīgi ar maribavīru, imūnsupresantu līmenis bieži jākontrolē visā maribavīra terapijas laikā, īpaši pēc maribavīra lietošanas uzsākšanas un pārtraukšanas, un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva (skatīt 4.4. apakšpunktu un 1. tabulu).

Klīniski nozīmīgās koncentrācijās maribavīrs *in vitro* inhibēja P-gp transportvielu. Klīniskā pētījumā vienlaicīga maribavīra lietošana paaugstināja digoksīna koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu). Tādēļ gadījumos, kad maribavīrs tiek lietots vienlaicīgi ar jutīgiem P-gp substrātiem (piemēram, digoksīnu, dabigatrānu), ir jāievēro piesardzība. Jākontrolē digoksīna koncentrācija serumā, un pēc vajadzības jāsamazina digoksīna deva (skatīt 1. tabulu).

Klīniski nozīmīgās koncentrācijās maribavīrs *in vitro* inhibēja krūts vēža rezistences proteīnu (*breast cancer resistance protein*-BCRP) transportvielu. Tāpēc, lietojot maribavīru vienlaicīgi ar jutīgiem BCRP substrātiem, piemēram, rosuvastatīnu, ir paredzama to iedarbības pastiprināšanās, kas var izraisīt nevēlamas blakusparādības.

In vitro maribavīrs inhibē OAT3, tāpēc var paaugstināties OAT3 transportēto zāļu (piemēram, ciprofloksacīna, imipenēma un cilastatīna) koncentrācija plazmā.

In vitro maribavīrs inhibē MATE1. Klīniski dati par to, vai maribavīra lietošana vienlaicīgi ar jutīgiem MATE1 substrātiem (piemēram, metformīnu) var izraisīt klīniski nozīmīgu mijiedarbību, nav pieejami.

Vispārīga informācija

Ja maribavīra terapijas dēļ tiek pielāgotas vienlaicīgi lietoto zāļu devas, pēc maribavīra terapijas beigām atkārtoti jāveic to devas pielāgošana. 1. tabulā ir uzskaitītas tās zāles, kurām ir pierādīta vai iespējama klīniski nozīmīga mijiedarbība. Aprakstītās zāļu mijiedarbības ir balstītas uz pētījumiem, kas veikti ar maribavīru, vai arī ir paredzētās mijiedarbības ar maribavīru (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Mijiedarbība un ieteikumi par devām, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajai grupai	Ietekme uz ģeometrisko vidējo attiecību (90 % TI) (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar maribavīru
Skābi mazinošie līdzekļi		
Antacīdie līdzekļi (alumīnija un magnija hidroksīda suspensija iekšķīgai lietošanai) (viena 20 ml deva, maribavīrs viena 100 mg deva)	↔ maribavīrs AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Famotidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ maribavīrs	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pantoprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ maribavīrs	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Omeprazols	↔ maribavīrs ↑ omeprazola/ 5-hidroksiomeprazola koncentrāciju attiecība plazmā 1,71 (1,51; 1,92) 2 h pēc devas (CYP 2C19 inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Antiaritmiskie līdzekļi		
DKigoksīns (viena 0,5 mg deva, maribavīrs 400 mg divreiz dienā)	↔ digoksīns AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (P-gp inhibīcija)	Vienlaicīgi lietojot maribavīru un digoksīnu, jāievēro piesardzība. Jākontrolē digoksīna koncentrācija serumā. Lietojot vienlaicīgi ar maribavīru, var būt nepieciešama jutīgu P-gp substrātu, piemēram, digoksīna, devas samazināšana.
Antibiotikas		
Klaritromicīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ maribavīrs (CYP 3A inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ maribavīrs (CYP 3A indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar šiem pretkrampju līdzekļiem, maribavīra devu ieteicams pielāgot līdz 1200 mg divreiz dienā.
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols (viena 400 mg deva, maribavīrs viena 400 mg deva)	↑ maribavīrs AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (CYP 3A un P-gp inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Vorikonazols (200 mg divreiz dienā, maribavīrs 400 mg divreiz dienā)	Paredzams: ↑ maribavīrs (CYP 3A inhibīcija) ↔ vorikonazols AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (CYP 2C19 inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles atbilstoši terapeitiskajai grupai	Ietekme uz ģeometrisko vidējo attiecību (90 % TI) (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar maribavīru
Antihipertensīvie līdzekļi		
Diltiazems	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ maribavīrs (CYP 3A inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifabutīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ maribavīrs (CYP 3A indukcija)	Maribavīra un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo var samazināties maribavīra efektivitāte.
Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā, maribavīrs 400 mg divreiz dienā)	↓ maribavīrs AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{min} 0,18 (0,14; 0,25) (CYP 3A un CYP 1A2 indukcija)	Maribavīra un rifampicīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo var samazināties maribavīra efektivitāte.
Pretklepus līdzekļi		
Dekstrometorfāns (viena 30 mg deva, maribavīrs 400 mg divreiz dienā)	↔ dekstorfāns AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (CYP 2D6 inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
CNS stimulatori		
Augu izcelsmes zāles		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ maribavīrs (CYP 3A indukcija)	Maribavīra un asinszāles vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo var samazināties maribavīra efektivitāte.
HIV pretvīrusu līdzekļi		
Nenuklozīdie reversās transkriptāzes inhibitori		
Efavirens Etravīrīns Nevirapīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ maribavīrs (CYP 3A indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar šiem nenuklozīdajiem reversās transkriptāzes inhibitoriem, maribavīra devu ieteicams pielāgot līdz 1200 mg divreiz dienā.
Nukleozīdie reversās transkriptāzes inhibitori		
Tenofovīra disoproksils Tenofovīra alafenamīds Abakavīrs Lamivudīns Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ maribavīrs ↔ nukleozīdie reversās transkriptāzes inhibitori	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Proteāzes inhibitori		
Ritonavīrs- pastiprināti proteāzes inhibitori (atazanavīrs, darunavīrs, lopinavīrs)	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ maribavīrs (CYP 3A inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Integrāzes pavadīta pārneses inhibitori		
Dolutegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ maribavīrs ↔ dolutegravīrs	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles atbilstoši terapeitiskajai grupai	Ietekme uz ģeometrisko vidējo attiecību (90 % TI) (iespējamais darbības mehānisms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar maribavīru
HMG-CoA reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns Fluvastatīns Simvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ HMG-CoA reduktāzes inhibitori (BCRP inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rosuvastatīns ^a	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ rosuvastatīns (BCRP inhibīcija)	Rūpīgi jānovēro, vai pacientam nerodas ar rosuvastatīnu saistīti notikumi, īpaši miopātijas un rabdomiolīzes pazīmes.
Imūnsupresanti		
Ciklosporīns ^a Everolīms ^a Sirolīms ^a	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↑ ciklosporīns, everolīms, sirolīms (CYP 3A/P-gp inhibīcija)	Bieži jākontrolē ciklosporīna, everolīma un sirolīma līmenis, īpaši pēc maribavīra terapijas uzsākšanas un pārtraukšanas, un pēc vajadzības jāpielāgo to deva.
Takrolīms ^a	↑ takrolīms AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{min} 1,57 (1,41; 1,74) (CYP 3A/P-gp inhibīcija)	Bieži jākontrolē takrolīma līmenis, īpaši pēc maribavīra terapijas uzsākšanas un pārtraukšanas, un pēc vajadzības jāpielāgo tā deva.
Iekšķīgi lietojamie antikoagulanti		
Varfarīns (viena 10 mg deva, maribavīrs 400 mg divreiz dienā)	↔ S-varfarīns AUC 1,01 (0,95; 1,07) (CYP 2C9 inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi		
Sistēmiskas darbības iekšķīgi lietojamie kontraceptīvie steroīdi	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↔ iekšķīgi lietojamie kontraceptīvie steroīdi (CYP 3A inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Nomierinošie līdzekļi		
Midazolāms (viena 0,075 mg/kg deva, maribavīrs 400 mg divreiz dienā 7 dienas)	↔ midazolāms AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

↑ = palielinājums, ↓ = samazinājums, ↔ = bez izmaiņām.

TI = ticamības intervāls

* AUC_{0-∞} vienai devai, AUC₀₋₁₂ divreiz dienā lietojamai devai.

Piezīme. Tabula ir nepilnīga, bet tajā sniegti klīniski nozīmīgas mijiedarbības piemēri.

^a Skatīt attiecīgo zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par maribavīra lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). LIVTENCITY lietošana grūtniecības laikā un kontraceptīvus līdzekļus nelietojošām sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, nav ieteicama.

Maribavīra ietekme uz sistēmiskas darbības iekšķīgi lietojamo kontraceptīvo steroīdu koncentrāciju plazmā nav gaidāma (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai maribavīrs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. LIVTENCITY lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumi par LIVTENCITY ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav veikti. Kombinētā žurku fertilitātes un embriofetālās attīstības pētījumā netika novērota ietekme uz fertilitāti vai reproduktīvajām funkcijām, tomēr, lietojot devu ≥ 100 mg/kg/dienā (kas ir < 1 reize no iedarbības cilvēkam pēc cilvēkiem ieteicamās devas (CID) lietošanas), tika novērots spermatozoīdu taisnvirziena ātruma samazinājums. Neklīniskos pētījumos žurkām un pērtiķiem netika novērotas ietekmes ne uz vīrišķajiem, ne sievišķajiem reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

LIVTENCITY neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām tika apkopoti terapijas fāzē un novērošanas fāzē līdz pētījuma 20. nedēļai 3. fāzes pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vidējais LIVTENCITY lietošanas ilgums (VD) bija 48,6 (13,82) dienas, maksimāli 60 dienas. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 10 % pacientu LIVTENCITY grupā, bija: garšas sajūtas traucējumi (46 %), slikta dūša (21 %), caureja (19 %), vemšana (14 %) un nogurums (12 %). Visbiežāk ziņotās būtiskās nevēlamās blakusparādības bija caureja (2 %) un slikta dūša, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums, imūnsupresantu līmeņa paaugstināšanās un vemšana (kas visas radās < 1 %).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības tabulā ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un to sastopamībai. Sastopamības grupas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

2. tabula. Ar LIVTENCITY saistītās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Garšas sajūtas traucējumi*
	Bieži	Galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, vemšana
	Bieži	Sāpes vēdera augšdaļā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
	Bieži	Ēstgribas samazināšanās
Izmeklējumi	Bieži	Imūnsupresantu zāļu līmeņa paaugstināšanās*, ķermeņa masas samazināšanās

Atsevišķu blakusparādību apraksts*

Garšas sajūtas traucējumi

Garšas sajūtas traucējumi (ietver ziņojumus par šādiem ieteicamajiem terminiem: “ageizija”, “disgeizija”, “hipogeizija” un “garšas sajūtas traucējumi”) radās 46 % ar LIVTENCITY ārstēto pacientu. Šo notikumu dēļ LIVTENCITY lietošana tika pārtraukta reti (0,9 %), un lielākajai daļai pacientu tie izzuda turpmākās zāļu lietošanas laikā (37 %) vai 7 dienu (mediāna) laikā (aprēķins saskaņā ar *Kaplan-Meier* metodi, 95 % TI: 4–8 dienas) pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Imūnsupresantu līmeņa paaugstināšanās plazmā

Imūnsupresantu līmeņa paaugstināšanās (ietver ziņojumus par šādiem ieteicamajiem terminiem: “paaugstināts imūnsupresantu zāļu līmenis” un “paaugstināts zāļu līmenis”) radās 9 % ar LIVTENCITY ārstēto pacientu. LIVTENCITY var palielināt tādu imūnsupresantu koncentrāciju, kas ir CYP 3A un/vai P-gp substrāti ar šauru terapeitiskās darbības diapazonu (pie tiem pieder arī takrolims, ciklosporīns, sirolims un everolims). (Skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu.)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētījumā 303 1 ar LIVTENCITY ārstētam pacientam 13. dienā notika nejauša pārdozēšana ar vienu papildu devu (dienas kopējā deva 1200 mg). Par nevēlamām blakusparādībām netika ziņots.

Pētījumā 202 40 dalībnieki lietoja 800 mg devu divreiz dienā un 40 dalībnieki lietoja 1200 mg devu divreiz dienā vidēji aptuveni 90 dienas. Pētījumā 203 40 dalībnieki lietoja 800 mg devu divreiz dienā un 39 pacienti lietoja 1200 mg devu divreiz dienā maksimāli 177 dienas. Nevienā no pētījumiem nebija vērā ņemamu drošuma profila atšķirību salīdzinājumā ar grupu, kas pētījumā 303 lietoja 400 mg devu divreiz dienā; šī pētījuma ietvaros dalībnieki lietoja maribavīru ne ilgāk par 60 dienām.

Specifisks maribavīra antidots nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams novērot, vai pacientam nerodas nevēlamas blakusparādības, un sākt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu. Maribavīrs izteikti saistās ar plazmas proteīniem, tāpēc ir maz ticams, ka dialīze nozīmīgi samazinās maribavīra koncentrāciju plazmā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AX10.

Darbības mehānisms

Maribavīrs ir UL97 proteīna kināzes konkurentais inhibitors. UL97 inhibīcija notiek vīrusa DNS replikācijas fāzē, maribavīrs inhibē UL97 serīna/treonīna kināzi, konkurenti inhibējot adenoīna trifosfāta (ATF) saistīšanos kināzes ATF saistīšanas centrā; šī iedarbība neietekmē konkatemēra nobriešanas procesu, pārtrauc fosfotransferāzes darbību, inhibē CMV DNS replikāciju un nobriešanu, CMV DNS iekļaušanu vīrusa kapsīdā un CMV DNS izkļūšanu no kodola.

Pretvīrusu iedarbība

Maribavīrs inhibēja cilvēka CMV replikāciju vīrusa veidošanās samazinājuma, DNS hibridizācijas un plaku samazināšanās testos cilvēka plaušu fibroblastu šūnu līnijā (MRC-5), cilvēka embrionālās nieru (*human embryonic kidney*-HEK) šūnās un cilvēka priekšādas fibroblastu (MRHF) šūnās. Atkarībā no šūnu līnijas un vērtēšanas mērķa kritērija EC₅₀ vērtības bija diapazonā no 0,03 līdz 2,2 μM. Šūnu kultūrā tika noteikta arī maribavīra pretvīrusu iedarbība pret CMV klīniskajiem izolātiem. DNS hibridizācijas un plaku samazināšanās testā EC₅₀ vērtības mediāna bija attiecīgi 0,1 μM (n = 10, diapazons: 0,03–0,13 μM) un 0,28 μM (n = 10, diapazons: 0,12–0,56 μM). Nozīmīga EC₅₀ vērtību atšķirība starp četriem cilvēka CMV glikoproteīna B genotipiem (gB1, gB2, gB3 un gB4 atbilstošais N bija attiecīgi 2, 1, 4 un 1) netika novērota.

Pretvīrusu iedarbība kombinācijā

Kad maribavīrs *in vitro* tika testēts kombinācijā ar citiem pretvīrusu savienojumiem, tika novērots spēcīgs antagonisms ar ganciklovīru.

Antagonisms netika novērots kombinācijā ar cidofovīru, foscarnetu un letermovīru.

Vīrusa rezistence

Šūnu kultūrā

Maribavīrs neietekmē UL54 kodēto DNS polimerāzi, kurā var rasties noteiktas mutācijas, kas ir saistītas ar rezistenci pret ganciklovīru/valganciklovīru, foscarnetu un/vai cidofovīru. Identificētās, ar rezistenci pret maribavīru saistītās mutācijas gēnā UL97 ir: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L un Y617del. Šo mutāciju rezultātā radusies rezistence ir saistīta ar EC₅₀ vērtību pieaugumu diapazonā no 3,5 reizēm līdz > 200 reizēm. UL27 gēna varianti (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC un 301-311del) bija saistīti ar zemu rezistenci pret maribavīru (EC₅₀ pieaugums < 5 reizes), bet variants L335P bija saistīts ar augstu rezistenci pret maribavīru.

Klīniskos pētījumos

2. fāzes pētījumā 202 un pētījumā 203, kuros maribavīrs tika pētīts 279 HCŠT vai SOT recipientiem, pēcterapijas pUL97 genotipēšanas dati par 23 no 29 pacientiem, kuriem sākotnēji tika sasniegts virēmijas klīrenss, bet vēlāk, maribavīra lietošanas laikā, radās CMV infekcijas recidīvs, liecināja, ka 17 pacientiem bija mutācijas T409M vai H411Y un 6 pacientiem bija mutācija C480F. Starp 25 pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz > 14 dienas ilgu ārstēšanu ar maribavīru, 9 pacientiem bija mutācijas T409M vai H411Y un 5 pacientiem bija mutācija C480F. Papildu pUL27 genotipēšana tika veikta 39 pacientiem pētījumā 202 un 43 pacientiem pētījumā 203. Vienīgā ar rezistenci saistītā pUL27 aminoskābju substitūcija, kas netika noteikta sākotnēji, bija G344D. pUL27 un pUL97 rekombinantu fenotipu analīze liecināja, ka pUL97 mutācijas T409M, H411Y un C480F bija saistītas ar maribavīra EC₅₀ pieaugumu par attiecīgi 78 reizēm, 15 reizēm un 224 reizēm salīdzinājumā ar mutācijas nesaturošu vīrusa celmu, bet pUL27 mutācija G344D nebija saistīta ar maribavīra EC₅₀ atšķirībām salīdzinājumā ar mutācijas nesaturošu celmu.

3. fāzes pētījumā 303, kurā maribavīrs tika pētīts pacientiem ar fenotipisku rezistenci pret valganciklovīru/ganciklovīru, visa pUL97 un pUL27 proteīnu kodējošā reģiona DNS sekvenču analīze tika veikta 134 sekvenču pāriem no pacientiem, kuri bija ārstēti ar maribavīru. Ārstēšanas laikā radušās pUL97 substitūcijas F342Y (4,5 reizes), T409M (78 reizes), H411L/N/Y (attiecīgi 69, 9 un 12 reizes) un/vai C480F (224 reizes) tika atklātas 60 pacientiem un bija saistītas ar atbildes reakcijas neesamību (47 pacientiem zāles nebija efektīvas terapijas laikā un 13 pacientiem radās recidīvs). Viens pacients, kuram pirms terapijas bija pUL27 L193F substitūcija (2,6 reizes pazemināta jutība pret maribavīru), sākotnēji nesasniedza atbilstību primārajam mērķa kritērijam. Turklāt ar atbildes reakcijas neesamību pret terapiju bija saistītas arī šādas mutāciju kombinācijas: F342Y + T409M + H411N (78 reizes), C480F + H411L + H411Y (224 reizes), F342Y + H411Y

(56 reizes), T409M + C480F (224 reizes), H411Y + C480F (224 reizes), H411N + C480F (224 reizes) un T409M + H411Y (78 reizes).

Krusteniskā rezistence

Krusteniska rezistence pret maribavīru un pret ganciklovīru/valganciklovīru (vGCV/GCV) ir novērota gan šūnu kultūrā, gan klīniskos pētījumos. 3. fāzes pētījumā 303 maribavīra grupā terapijas laikā ar rezistenci pret pētnieka nozīmēto ārstēšanu (PNĀ) saistītu aminoskābju substitūciju rašanās tika atklāta pavisam 46 pacientiem. Šo pacientu grupā 24 pacientiem terapijas laikā bija radušās ar rezistenci saistītās aminoskābju substitūcijas C480F un F342Y; abas šīs mutācijas ir saistītas ar krustenisku rezistenci pret ganciklovīru/valganciklovīru un pret maribavīru. Atbilstību primārajam mērķa kritērijam sasniedza viens no šiem 24 pacientiem (4 %). Atbilstību primārajam mērķa kritērijam sasniedza tikai deviņi no šiem 46 pacientiem. Ar rezistenci pret vGCV/GCV saistītas pUL97 substitūcijas F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L un Y617del samazina jutību pret maribavīru > 4,5 reizes. Citu vGCV/GCV rezistences ceļu krusteniskā rezistence pret maribavīru nav pētīta. Vīruss ar substitūcijām pUL54 DNS polimerāzē, kas ir saistītas ar rezistenci pret vGCV/GCV, cidofovīru vai foscarnetu, vēl arvien bija jutīgs pret maribavīru.

pUL97 substitūcijas F342Y un C480F ir maribavīra terapijas laikā radušās, ar rezistenci saistītas substitūcijas, kuru rezultātā > 1,5 reizes samazinās jutība pret vGCV/GCV, un šāda reižu skaita jutības samazinājums tiek saistīts ar fenotipisku rezistenci pret vGCV/GCV. Šīs krusteniskās rezistences pret vGCV/GCV klīniskā nozīme minēto substitūciju gadījumā nav noteikta. Pret maribavīru rezistentais vīruss vēl arvien bija jutīgs pret cidofovīru un foscarnetu. Turklāt nav saņemti ziņojumi, ka jebkādām ar pUL27 maribavīra rezistenci saistītām substitūcijām būtu atklāta krusteniskā rezistence pret vGCV/GCV, cidofovīru vai foscarnetu. Tā kā šīm zālēm nav pUL27 gēnā kartētu, ar rezistenci saistītu substitūciju, nav paredzams, ka pUL27 maribavīra substitūcijas būs saistītas ar krustenisku rezistenci.

Klīniskā efektivitāte

Daudzcentru, randomizētā, atklātā, ar aktīvām zālēm kontrolētā, 3. fāzes pārākuma pētījumā (pētījums SHP620-303) LIVTENCITY terapijas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar pētnieka nozīmēto ārstēšanu (PNĀ) novērtēja 352 HCST un SOT recipientiem ar CMV infekciju, kas bija refraktāra pret ārstēšanu ar ganciklovīru, valganciklovīru, foscarnetu vai cidofovīru, tai skaitā CMV infekcijas gadījumiem ar apstiprinātu rezistenci pret ≥ 1 pret CMV līdzekļiem vai bez tās. Refraktāra CMV infekcija tika definēta kā dokumentēta nespēja pēc vismaz 14 dienas ilga ārstēšanas perioda ar intravenozu ganciklovīru/iekšķīgu valganciklovīru, intravenozu foscarnetu vai intravenozu cidofovīru sasniegt CMV DNS līmeņa pazemināšanos asinīs vai plazmā par $>1 \log_{10}$. Šī definīcija tika attiecināta uz pašreizējo CMV infekciju un pēdējo lietoto pret-CMV līdzekli.

Pacienti tika stratificēti pēc transplantācijas veida (HCST vai SOT) un CMV DNS līmeņa atlases laikā un pēc tam randomizēti attiecībā 2:1 terapijai ar LIVTENCITY 400 mg divreiz dienā vai PNĀ (ganciklovīru, valganciklovīru, foscarnetu vai cidofovīru); pētījums bija 8 nedēļas ilgs ārstēšanas periods, kam sekoja 12 nedēļas ilgs novērošanas periods.

Pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 53 gadi, un lielākā daļa dalībnieku bija vīrieši (61 %), baltādainie (76 %) un ne spāņi vai latīņamerikāņi (83 %), ar līdzīgu sadalījumu abās terapijas grupās. Klīniskais raksturojums pirms terapijas ir sniegts 3. tabulā.

3. tabula. Kopsavilkums par pētījuma dalībnieku slimības sākotnējiem raksturlielumiem pētījumā 303

Raksturlielums^a	PNĀ	LIVTENCITY 400 mg divreiz dienā
	(N = 117)	(N = 235)
PNĀ terapija pirms randomizācijas, n (%)^b		
Ganciklovīrs/valganciklovīrs	98 (84)	204 (87)
Foskarnets	18 (15)	27 (12)
Cidofovīrs	1 (1)	4 (2)
PNĀ terapija pēc randomizācijas, n (%)		
Foskarnets	47 (41)	N/A
Ganciklovīrs/valganciklovīrs	56 (48)	N/A
Cidofovīrs	6 (5)	N/A
Foskarnets + ganciklovīrs/valganciklovīrs	7 (6)	N/A
Transplantācijas veids, n (%)		
HCŠT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Niere ^d	32 (46)	74 (52)
Plauša ^d	22 (32)	40 (28)
Sirds ^d	9 (13)	14 (10)
Vairāki orgāni ^d	5 (7)	5 (4)
Aknas ^d	1 (1)	6 (4)
Aizkuņģa dziedzeris ^d	0	2 (1)
Zarnas ^d	0	1 (1)
Centrālā laboratorijā noteiktā CMV DNS līmeņa kategorija, n (%)^e		
Augsts	7 (6)	14 (6)
Vidējs	25 (21)	68 (29)
Zems	85 (73)	153 (65)
Simptomātiska CMV infekcija pirms terapijas^f		
Nav	109 (93)	214 (91)
Ir ^f	8 (7)	21 (9)
CMV sindroms (tikai SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Invazīva audu slimība, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = citomegalovīruss, DNS = dezoksiribonukleīnskābe, HCŠT = hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija, PNĀ = pētnieka nozīmēta ārstēšana pret CMV, max = maksimums, min = minimums, N = pacientu skaits, SOT = solidā orgāna transplantācija.

^a Stāvoklis pirms terapijas tika definēts kā pēdējā vērtība, kas noteikta pētījumā nozīmētās terapijas pirmās devas datumā vai pirms tās vai arī randomizācijas datumā pacientiem, kuri nesaņēma pētījumā nozīmētu ārstēšanu.

^b Procentuālās vērtības ir aprēķinātas atbilstoši pacientu skaitam randomizētajā kopā katrā kolonnā. Pēdējais lietotais līdzeklis pret CMV, kas izmantots, lai apstiprinātu atbilstību refraktāras slimības kritērijiem.

^c Pēdējā veiktā transplantācija.

^d Procentuālās vērtības ir aprēķinātas atbilstoši pacientu skaitam kategorijā.

^e Analīzei vīrusa slodze atbilstoši centrālā specializētā laboratorijā pirms terapijas sākuma veikta CMV DNS qPCR testa rezultātiem plazmā tika definēta kā augsta ($\geq 91\ 000$ SV/ml), vidēja ($\geq 9\ 100$ un $< 91\ 000$ SV/ml) vai zema ($< 9\ 100$ SV/ml).

^f Ar Mērķa kritēriju novērtēšanas komitejas (Endpoint Adjudication Committee; EAC) apstiprinājumu.

^g Pacientiem varēja būt CMV sindroms un invazīva audu slimība.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija apstiprināts CMV virēmijas klīrenss (CMV DNS koncentrācija plazmā zemāka par apakšējo kvantitatīvās noteikšanas robežu (*Lower Limit of Quantification*; LLOQ) ($< LLOQ$; t.i. < 137 SV/ml)) 8. nedēļā neatkarīgi no tā, vai kāds pētījumā nozīmētais terapijas līdzeklis tika pārtraukts pirms paredzētās 8 nedēļas ilgās ārstēšanas beigām. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija CMV virēmijas klīrenss un CMV infekcijas simptomu kontrole 8. nedēļā ar šī ārstēšanas efekta saglabāšanos līdz pētījuma 16. nedēļai. CMV infekcijas simptomu kontrole tika definēta kā invazīvas audu slimības un CMV sindroma izzušana vai

samazinājums pacientiem, kuri sākotnēji bija simptomātiski, vai jaunu simptomu neesamība pacientiem, kuri sākotnēji bija asimptomātiski.

Vērtējot pēc primārā mērķa kritērija, LIVTENCITY bija pārāks par PNĀ (attiecīgi 56 % salīdzinājumā ar 24 %, $p < 0,001$). Vērtējot pēc galvenā sekundārā mērķa kritērija, gan CMV virēmijas klīrenss, gan CMV infekcijas simptomu kontrole LIVTENCITY un PNĀ grupā tika panākta attiecīgi 19 % salīdzinājumā ar 10 % dalībnieku ($p = 0,013$) (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Primārā un galvenā sekundārā efektivitātes mērķa kritērija analīze (randomizēta kopa) pētījumā 303

	PNĀ (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg divreiz dienā (N = 235) n (%)
Primārais mērķa kritērijs: CMV virēmijas klīrensa atbildes reakcija 8. nedēļā		
Kopā		
Respondenti	28 (24)	131 (56)
Koriģētā respondentu īpatsvara atšķirība (95 % TI) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-vērtība: koriģēta ^a		< 0,001
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs: CMV virēmijas klīrensa un CMV infekcijas simptomu kontroles^b sasniegšana 8. nedēļā ar ietekmes saglabāšanos līdz 16. nedēļai^b		
Kopā		
Respondenti	12 (10)	44 (19)
Koriģētā respondentu īpatsvara atšķirība (95 % TI) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-vērtība: koriģēta ^a		0,013

TI = ticamības intervāls; CMV = citomegalovīruss; HCŠT = hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija; PNĀ = pētnieka nozīmēta ārstēšana pret CMV; N = pacientu skaits; SOT = solidā orgāna transplantācija.

^a Koriģētās īpatsvaru atšķirības (maribavīrs-PNĀ), atbilstošā 95 % TI un p-vērtības aprēķinam, koriģējot pēc transplantācijas veida un CMV DNS sākotnējās koncentrācijas plazmā, tika izmantota *Cochran-Mantel-Haenszel* svērtā vidēja vērtību pieeja.

^b CMV infekcijas simptomu kontrole tika definēta kā invazīvas audu slimības vai CMV sindroma izzušana vai samazinājums pacientiem, kuri sākotnēji bija simptomātiski, vai jaunu simptomu neesamība pacientiem, kuri sākotnēji bija asimptomātiski.

Ārstēšanas efekts bija viendabīgs šādās apakšgrupās: pēc transplantācijas veida, vecuma grupas, CMV sindroma/slimības pirms terapijas. Tomēr tiem pacientiem, kuriem bija paaugstināts CMV DNS līmenis ($\geq 50\,000$ SV/ml), un pacientiem bez genotipiskas rezistences LIVTENCITY efektivitāte bija zemāka (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Respondentu īpatsvars katrā no apakšgrupām pētījumā 303

	PNĀ (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg divreiz dienā (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Transplantācijas veids				
SOT	18/69	26	79/142	56
HCŠT	10/48	21	52/93	56
CMV DNS vīrusa slodze pirms terapijas				
Zema	21/85	25	95/153	62
Vidēja/augsta	7/32	22	36/82	44
Genotipiska rezistence pret citiem pret-CMV līdzekļiem				
Jā	15/70	21	76/121	63
Nē	10/33	30	42/96	44
CMV sindroms/slimība pirms terapijas				
Jā	1/8	13	10/21	48
Nē	27/109	25	121/214	57
Vecuma grupa				
No 18 līdz 44 gadiem	8/32	25	28/55	51
No 45 līdz 64 gadiem	19/69	28	71/126	56
≥ 65 gadi	1/16	6	32/54	59

CMV = citomegalovīruss; DNS = dezoksiribonukleīnskābe; HCŠT = hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija; SOT = solidā orgāna transplantācija.

Recidīvs

Par CMV virēmijas recidīva sekundāro mērķa kritēriju tika ziņots 57 % ar maribavīru ārstēto pacientu un 34 % ar PNĀ ārstēto pacientu. No šiem pacientiem ārstēšanās laikā CMV virēmijas recidīvs bija 18 % pacientu maribavīra grupā, salīdzinot ar 12 % PNĀ grupā. CMV virēmijas recidīvs novērošanas laikā radās 39 % pacientu maribavīra grupā un 22 % pacientu PNĀ grupā.

Kopējā mirstība: visā pētījuma periodā tikai noteikta jebkāda cēloņa izraisīta mirstība. Abās terapijas grupās pētījuma laikā nomira līdzīgs dalībnieku īpatsvars (maribavīrs 11 % (27/235); PNĀ 11 % (13/117)).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par LIVTENCITY vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās citomegalovīrusa infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Maribavīra farmakoloģisko aktivitāti nodrošina pati aktīvā viela. Maribavīra farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas ir raksturota veseliem cilvēkiem un pacientiem pēc transplantācijas. Maribavīra ekspozīcija palielinājās aptuveni proporcionāli devai. Veseliem cilvēkiem pēc divreiz dienā iekšķīgi lietotām maribavīra 400 mg devām līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-t} , $C_{maks.}$ un $C_{min.}$ ģeometriskās vidējās vērtības bija attiecīgi 101 $\mu g \cdot h/ml$, 16,4 $\mu g/ml$ un 2,89 $\mu g/ml$.

Transplantāta recipientiem maribavīra ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā pēc iekšķīgas 400 mg devu lietošanas divreiz dienā ir norādīta zemāk atbilstoši populācijas farmakokinētikas analīzei. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 2 dienu laikā ar AUC akumulācijas attiecību 1,47 un C_{max} akumulācijas attiecību 1,37. Maribavīra farmakokinētisko raksturlielumu mainība viena pacienta ķermenī (< 22 %) un starp pacientiem (< 37 %) ir zema līdz vidēja.

6. tabula. Maribavīra farmakokinētiskās īpašības transplantāta recipientiem atbilstoši populācijas farmakokinētikas analīzei

Raksturlieluma ĢV (% VK)	AUC _{0-tau∞} µg*h/ml	C _{max} µg/ml	C _{min} µg/ml
Maribavīrs 400 mg divreiz dienā	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
ĢV: ģeometriskais vidējais; % VK: ģeometriskais variācijas koeficients.			

Uzsūkšanās

Maribavīrs ātri uzsūcas un maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz 1,0 līdz 3,0 stundas pēc devas lietošanas. Maribavīra ekspozīciju neietekmē tabletes sasmalcināšana, sasmalcinātas tabletes ievadīšana caur nazogastrālu (NG)/orogastrālu zondi vai lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoriem (PSI), histamīna H₂ receptora antagonistiem (H₂ blokatoriem) vai antacīdiem līdzekļiem.

Pārtikas ietekme

Veseliem cilvēkiem vienas maribavīra 400 mg devas iekšķīgai lietošanai kopā ar maltīti ar augstu tauku un kaloriju saturu kopējā iedarbība (AUC) nemainījās un maribavīra C_{max} samazinājās par 28%, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 24,9 l.

Maribavīra saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem koncentrāciju diapazonā no 0,05 līdz 200 µg/ml *in vitro* bija 98,0 %. Maribavīra saistīšanās ar proteīniem *ex vivo* (98,5 %-99,0 %) bija saskanīga ar *in vitro* iegūtajiem datiem, un šķietami nebija atšķirību starp veseliem cilvēkiem, pacientiem ar aknu darbības (vidēji smagiem) vai nieru darbības (viegliem, vidēji smagiem vai smagiem) traucējumiem, pacientiem ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju vai pacientiem pēc transplantācijas.

Maribavīrs var šķērsot cilvēka hematoencefālo barjeru, bet paredzamā penetrācija CNS ir zema salīdzinājumā ar līmeni plazmā (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

In vitro pētījumu dati liecina, ka maribavīrs ir P-glikoproteīna (P-gp), krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*-BCRP) un organisko katjonu transportproteīna 1 (*organic cation transporter*-OCT1) substrāts. Maribavīra koncentrācijas izmaiņas plazmā P-gp/BCRP/OCT1 inhibīcijas dēļ nebija klīniski nozīmīgas.

Biotransformācija

Maribavīrs primāri tiek eliminēts ar metabolismu aknās, izmantojot CYP 3A4 (tiek lēsts, ka primārā metabolisma ceļā metabolizētā daļa ir vismaz 35 %) ar sekundāru CYP 1A2 atbalstu (aplēstā metabolizētā daļa nepārsniedz 25 %). Maribavīra galvenais metabolīts veidojas, N-dealkilējot izopropilgrupu, un to uzskata par farmakoloģiski neaktīvu. Šī galvenā metabolīta metaboliskā attiecība plazmā bija 0,15-0,20. Maribavīra glikuronidācijā ir iesaistīti vairāki cilvēka UGT enzīmi, proti, UGT 1A1, UGT 1A3, UGT 2B7 un, iespējams, UGT 1A9, tomēr *in vitro* dati liecina, ka glikuronidācijas ietekme uz kopējo maribavīra klīrensu ir zema.

Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, maribavīra metabolismā nav iesaistīti CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 3A5, 1A4, UGT 1A6, UGT 1A10 un UGT 2B15.

Eliminācija

Maribavīra eliminācijas pusperiods un klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas pacientiem pēc transplantācijas ir attiecīgi 4,3 stundas un 2,67 l/h. Pēc vienas [¹⁴C] maribavīra iekšķīgas devas

lietošanas aptuveni 61 % un 14 % radioaktivitātes tika konstatēti attiecīgi urīnā un izkārnījumos primāri galvenā un neaktīvā metabolīta formā. Neizmainīta maribavīra izdalīšanās urīnā ir minimāla.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas maribavīra 400 mg devas viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (noteiktais kreatīna klīrenss diapazonā no 12 līdz 70 ml/min) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz maribavīra kopējiem FK raksturlielumiem. Maribavīra FK raksturlielumu atšķirība starp pacientiem ar viegliem/vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru funkciju bija < 9 %. Maribavīrs cieši saistās ar plazmas proteīniem, tāpēc ir maz ticams, ka tas tiks būtiski izvadīts ar hemodialīzi vai peritoneālu dialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas maribavīra 200 mg devas lietošanas vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase, 7-9 punkti) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā vai nesaistītā maribavīra FK raksturlielumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem AUC un C_{max} bija par attiecīgi 26 % un 35 % augstāka nekā veseliem cilvēkiem kontroles grupā. Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielināsies maribavīra ekspozīcija.

Vecums, dzimums, rase, etniskā izcelsme un ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecumam (18-79 gadi), dzimumam, rasei (baltādaino, melnādaino, aziātu vai citai), etniskajai izcelsmei (spāņi/latīņamerikāņi vai nav spāņi/latīņamerikāņi) un ķermeņa masai (no 36 līdz 141 kg) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz maribavīra farmakokinētiku.

Transplantācijas veidi

Transplantācijas veidiem (HCŠT salīdzinājumā ar SOT) vai SOT veidiem (aknas, plauša, niere vai sirds), vai kuņģa-zarnu trakta (KZT) transplantāta reakcijai pret saimnieku (*graft-versus host disease-GvHD*) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz maribavīra FK.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārīgi

Žurkām un pērtiķiem tika novērota reģeneratīva anēmija un zarnu trakta gļotādas šūnu hiperplāzija dehidratācijas apstākļos, un klīniskos novērojumos tika konstatēta mīksta vai šķidra vēdera izeja, kā arī elektrolītu līmeņa izmaiņas (tikai pērtiķiem). Līmenis, pie kura nenovēroja nevēlamu ietekmi (*no observed adverse effect level - NOAEL*) pērtiķiem netika sasniegts un bija < 100 mg/kg/dienā, kas atbilst aptuveni 0,25 reizēm no iedarbības cilvēkam pēc cilvēkam ieteicamās devas (CID) lietošanas. Žurkām *NOAEL* bija 25 mg/kg/dienā, un šādā līmenī ekspozīcija tēviņiem un mātītēm atbilda attiecīgi 0,05 reizēm un 0,1 reizei no iedarbības cilvēkam pēc CID lietošanas.

Maribavīrs neuzrādīja fototoksicitāti *in vitro*, tāpēc fototoksicitātes iespēja cilvēkam tiek uzskatīta par maz ticamu.

Maribavīrs zemā līmenī tika konstatēts žurku ventrikulu asinsvadu pinumā un pērtiķu galvas smadzenēs un likvorā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Kancerogenitāte

Kancerogēns potenciāls žurkām netika konstatēts līdz 100 mg/kg/dienā, un šādas devas gadījumā ekspozīcija tēviņu un mātīšu organismā atbilda attiecīgi 0,2 reizēm un 0,36 reizēm no iedarbības cilvēkam pēc CID lietošanas. Peļu tēviņiem pēc devas 150 mg/kg/dienā tika novērots nevienviennozīmīgs

hemangiomas, hemangiosarkomas un kombinētas hemangiomas/hemangiosarkomas rašanās biežuma pieaugums dažādos audos; šai atradei ir neskaidra nozīme attiecībā uz riska interpretāciju cilvēkam, ņemot vērā šādas ietekmes neesamību peļu mātītēm vai žurkām pēc 104 nedēļu ilgas lietošanas, ļaundabīgas proliferācijas veidošanās iedarbības neesamību peļu tēviņiem un mātītēm pēc 13 nedēļu ilgas lietošanas, negatīvu atradi genotoksiskās pētījumos un lietošanas ilguma atšķirību cilvēkiem. Kancerogēnas atrades pēc maribavīra lietošanas nākamā zemākā devu līmenī 75 mg/kg/dienā netika konstatētas, un tēviņiem un mātītēm šāda ekspozīcija atbilst attiecīgi aptuveni 0,35 un 0,25 reizēm no iedarbības cilvēkam pēc CID lietošanas.

Mutagenitāte

Maribavīrs nebija mutagēns baktēriju mutāciju testā un klastogēns kaulu smadzeņu mikrokodolu testā. Peļu limfomas tests maribavīrs bez metaboliskas aktivizācijas uzrādīja mutagēnas iedarbības potenciālu, un rezultāti pēc tā metaboliskas aktivizācijas bija apšaubāmi. Pieejamie pierādījumi kopumā liecina, ka maribavīram nav genotoksiska potenciāla.

Reproduktivitāte

Fertilitāte

Kombinētajā fertilitātes un embriofetālās attīstības pētījumā žurkām maribavīram nebija ietekmes uz fertilitāti. Tomēr žurku tēviņiem tika novērota spermatozoīdu taisnvirziena ātruma samazinājums, lietojot devu ≥ 100 mg/kg/dienā (kas ir mazāka par iedarbību cilvēkam pēc CID lietošanas), bet tam nebija nekādas ietekmes uz tēviņu fertilitāti.

Prenatālā un postnatālā attīstība

Kombinētā fertilitātes un embriofetālās attīstības pētījumā žurkām maribavīrs līdz 400 mg/kg dienas devā nebija teratogēns un tam nebija ietekmes uz embriofetālo augšanu vai attīstību. Pie visām pārbaudītajām maribavīra devām, kas bija toksiskas arī mātītei, tika novērots dzīvotspējīgu augļu skaita samazinājums, jo pieauga agrīna resorbcija, un aborti pēc implantācijas. Zemākā deva atbilda aptuveni pusei no iedarbības cilvēkam pēc CID. Prenatālās un postnatālās attīstības toksiskās pētījumā, kas tika veikts žurkām pie maribavīra devām ≥ 150 mg/kg/dienā tika novērota samazināta mazuļu izdzīvošana, kas bija saistīta ar sliktu mātes sniegto aprūpi, un samazināts mazuļu masas pieaugums, kas bija saistīts ar aizkavētu atbilstību attīstības kritērijiem (auss gliemežnīcas atvēršanās, acu atvēršanās un prepūcija atdalīšanās). Pie maribavīra devām 50 mg/kg/dienā nebija ietekmes uz postnatālo attīstību. Maribavīra lietošanai devās līdz 400 mg/kg/dienā nebija nekādas ietekmes uz F_1 paaudzes fertilitātes un pārošanās rādītājiem, kā arī spēju saglabāt grūsnību un dzemdēt dzīvu pēcnācēju.

Truši maribavīrs nebija teratogēns devās līdz 100 mg/kg/dienā (atbilst aptuveni 0,45 reizēm no iedarbības cilvēkam pēc CID lietošanas).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze (E460(i))
Nātrijs cietes glikolāts
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Makrogols (polietilēnglikols) (E1521)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Briljantzilā FCF alumīnija laka (ES) (E133)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

36 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu vāciņu.

Iepakojumā ir 28, 56 vai 112 (2 pudeles pa 56 tabletēm) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 09 Novembris 2022

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIVTENCITY 200 mg apvalkotās tabletes
maribavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg maribavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

112 (2 pudeles pa 56 tabletēm) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1672/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/22/1672/002 56 apvalkotās tabletes
EU/1/22/1672/003 112 (2 pudeles pa 56 tabletēm) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

LIVTENCITY 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

LIVTENCITY 200 mg apvalkotās tabletes
maribavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg maribavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1672/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/22/1672/002 56 apvalkotās tabletes
EU/1/22/1672/003 112 (2 pudeles pa 56 tabletēm) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

LIVTENCITY 200 mg apvalkotās tabletes maribavir

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir LIVTENCITY un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LIVTENCITY lietošanas
3. Kā lietot LIVTENCITY
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LIVTENCITY
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir LIVTENCITY un kādam nolūkam to lieto

LIVTENCITY ir pretvīrusu zāles, kas satur aktīvo vielu maribavīru.

Tās ir zāles ko lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir veikta orgāna vai kaulu smadzeņu transplantācija un ir attīstījusies CMV (citomegalovīrusa) infekcija, ko nav izdevies izārstēt vai kas ir atkārtoti radusies pēc citu pretvīrusu zāļu lietošanas.

CMV ir vīruss, kas ir daudziem cilvēkiem, neizraisot simptomus, un parasti tas paliek organismā, neradot nekādu kaitējumu. Tomēr tad, ja Jūsu imūnsistēma ir novājināta pēc orgāna vai kaulu smadzeņu transplantācijas, Jums var būt augstāks risks saslimt ar CMV izraisītu slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms LIVTENCITY lietošanas

Nelietojiet LIVTENCITY šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm:
 - ganciklovīru (lieto CMV infekcijas ārstēšanai);
 - valganciklovīru (lieto CMV infekcijas ārstēšanai).

Jūs nedrīkstat lietot LIVTENCITY, ja kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms LIVTENCITY lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja pirms LIVTENCITY lietošanas sākšanas Jūs jau lietojat ciklosporīnu, takrolimu, sirolimu vai everolimu (zāles, kas novērš transplantāta atgrūšanu), konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Var būt nepieciešamas papildu asins analīzes, lai noteiktu šo zāļu līmeni asinīs. Augsts šo zāļu līmenis asinīs var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Bērni un pusaudži

LIVTENCITY nav paredzēts bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Tā tas ir, jo LIVTENCITY nav pārbaudīts šai vecuma grupai.

Citas zāles un LIVTENCITY

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, jo LIVTENCITY var ietekmēt citu zāļu iedarbību un citas zāles var ietekmēt LIVTENCITY iedarbību. Jūsu ārsts vai farmaceits pastāstīs, vai ir droši lietot LIVTENCITY kopā ar citām zālēm.

Ir dažas zāles, kuras nedrīkst lietot kopā ar LIVTENCITY. Skatiet sarakstu punktā “Nelietojiet LIVTENCITY šādos gadījumos”.

Pastāstiet ārstam arī tad, ja lietojat kādas no tālāk nosauktajām zālēm. Tas nepieciešams, jo ārstam var būt jāmaina Jūsu lietotās zāles vai zāļu deva:

- rifabutīns, rifampicīns — tuberkulozes (TB) un tai līdzīgo infekciju ārstēšanai;
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) — augu izcelsmes zāles depresijas un miega traucējumu ārstēšanai;
- statīni, piemēram, atorvastatīns, fluvastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns, pravastatīns, pitavastatīns — augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns — parasti lēkmju vai krampju (epilepsijas) ārstēšanai;
- efavirenzs, etravirīns, nevirapīns — lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- antacīdie līdzekļi (alumīnija un magnija hidroksīda suspensija iekšķīgai lietošanai) — dedzināšanas un gremošanas traucējumu ārstēšanai, kuru cēlonis ir paaugstināts kuņģa skābes līmenis;
- famotidīns — dedzināšanas un gremošanas traucējumu ārstēšanai, kuru cēlonis ir paaugstināts kuņģa skābes līmenis;
- digoksīns — zāles sirds slimību ārstēšanai;
- klaritromicīns — antibiotisks līdzeklis;
- ketokonazols un vorikonazols — sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- diltiazems — zāles sirds slimību ārstēšanai;
- dekstrometorfāns — zāles pret klepu;
- varfarīns — antikoagulants;
- iekšķīgi lietojami kontraceptīvie steroīdi — pretapaugļošanās līdzeklis;
- midazolāms — lieto kā nomierinošu līdzekli.

Jūs varat ārstam, farmaceitam vai medmāsei lūgt sarakstu ar zālēm, kas var mijiedarboties ar LIVTENCITY.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. LIVTENCITY nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Tā tas ir, jo šīs zāles nav pētītas grūtniecības laikā, un nav zināms, vai LIVTENCITY kaitēs Jūsu bērnam grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. LIVTENCITY lietošanas laikā nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Tā tas ir, jo nav zināms, vai LIVTENCITY izdalās mātes pienā un vai tas var ietekmēt Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

LIVTENCITY neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

LIVTENCITY satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot LIVTENCITY

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmācai.

Ieteicamā deva ir 400 mg divreiz dienā. Tas nozīmē, ka Jums jālieto divas LIVTENCITY 200 mg tabletes no rīta un vēl divas 200 mg tabletes vakarā. Šīs zāles var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi, kā veselu tableti vai sasmalcinātu tableti.

Ja esat lietojis LIVTENCITY vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz LIVTENCITY, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot LIVTENCITY

Ja esat izlaidis devu un līdz nākamās regulārās devas lietošanai atlicis mazāk par 3 stundām, aizmirsto devu izlaidiet un atgriezieties pie parastā grafika. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot LIVTENCITY

Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot LIVTENCITY, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. LIVTENCITY lietošana atbilstoši norādījumiem nodrošinās labāko iespēju izārstēt CMV infekciju un/vai slimību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmācai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmācai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- garšas sajūtas pārmaiņas;
- slikta dūša;
- caureja;
- vemšana;
- nogurums (nespēks).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts zāļu, kas novērš transplantāta atgrūšanu, līmenis asinīs;
- sāpes vēderā;
- ēstgribas zudums;
- galvassāpes;
- ķermeņa masas zudums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LIVTENCITY

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LIVTENCITY satur

- Aktīvā viela ir maribavīrs. Katra apvalkotā tablete satur 200 mg maribavīra.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir:
 - Tabletes kodols:
 - mikrokristāliska celuloze (E460(i)), nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktu), magnija stearāts (E470b).
 - Tabletes apvalks:
 - polivinilspirts (E1203), makrogols (t.i., polietilēnglikols) (E1521), titāna dioksīds (E171), talka (E553b), briljanzilā FCF alumīnija laka (ES) (E133).

LIVTENCITY ārējais izskats un iepakojums

LIVTENCITY 200 mg apvalkotās tabletes ir zilas, izliektas, ovālas formas tabletes ar gravējumu “SHP” vienā pusē un “620” otrā pusē.

Tabletes ir iepakotas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu. Pudelē ir 28, 56 vai 112 (2 pudeles pa 56 tabletēm) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.