

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Livtency 200 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg maribavir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Blå, oval konveks 15,5 mm tablett preget med "SHP" på den ene siden og "620" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Livtency er indisert til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Livtency bør igangsettes av en lege med erfaring fra behandling av pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon eller hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

#### Dosering

Den anbefalte dosen av Livtency er 400 mg (to 200 mg tabletter) to ganger daglig, noe som gir en daglig dose på 800 mg i 8 uker. Behandlingsvarigheten kan måtte tilpasses den enkelte pasients kliniske situasjon.

#### Samtidig administrering med CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av Livtency med de sterke cytokrom P450 3A (CYP3A)-induktorene rifampicin, rifabutin eller johannesurt anbefales ikke, fordi det er en mulighet for redusert effekt av maribavir.

Hvis samtidig administrering av Livtency med andre sterke eller moderate CYP3A-induktorer (f.eks. karbamazepin, efavirenz, fenobarbital og fenytoin) ikke kan unngås, bør Livtency-dosen økes til 1 200 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

## Glemt dose

Informer pasientene om at hvis de glemmer å ta en Livtency-dose, og den neste dosen skal tas innen de neste 3 timene, skal de hoppe over den glemte dosen og fortsette med den vanlige planen. Pasientene skal ikke doble neste dose eller ta mer enn den foreskrevne dosen.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre pasienter*

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter over 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering av Livtency er ikke nødvendig hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Administrering av Livtency hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD), inkludert pasienter som får dialyse, er ikke studert. Ingen dosejusteringer forventes å være nødvendig for pasienter som får dialyse, på grunn av høy plasmaproteinbinding av maribavir (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering av Livtency er ikke nødvendig hos pasienter med mild (Child-Pugh-klasse A) eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B). Administrering av Livtency hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) er ikke studert. Det er ikke kjent om eksponeringen for maribavir vil øke signifikant hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Man bør derfor være forsiktig når Livtency skal gis til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Livtency hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Livtency er kun beregnet for oral bruk, og kan tas med eller uten mat. Den filmdrasjerte tablett kan tas som en hel tablett, en knust tablett eller en knust tablett via nasogastrisk eller orogastrisk sonde.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med ganciclovir eller valganciclovir (se pkt.4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Virologisk svikt under behandling og tilbakefall etter behandling

Virologisk svikt kan oppstå under og etter behandling med Livtency. Virologisk tilbakefall etter behandling skjer vanligvis innen 4-8 uker etter avsluttet behandling. Noen substitusjoner assosiert med maribavir pUL97 resistens medfører kryssresistens ovenfor ganciclovir og valganciclovir. CMV DNA-nivåer skal overvåkes og resistensmutasjoner skal undersøkes hvis pasienten ikke responderer på behandling. Behandling bør avsluttes hvis maribavir-resistente mutasjoner oppdages.

## CMV-sykdom som involverer sentralnervesystemet

Livtency ble ikke studert hos pasienter med CMV-infeksjon i sentralnervesystemet. Basert på ikke-kliniske data forventes penetrasjon av maribavir til sentralnervesystemet å være lav sammenlignet med nivåer i plasma (se pkt. 5.2 og 5.3). Derfor forventes ikke Livotency å være effektiv ved behandling av CMV-infeksjoner i sentralnervesystemet (f.eks. meningoencefalitt).

## Bruk sammen med immunsuppressiva

Livotency har potensial til å øke konsentrasjonen av immunsuppressiva som er cytokrom P450 (CYP)3A/P-gp-substrater med smale terapeutiske vinduer (inkludert takrolimus, ciklosporin, sirolimus og everolimus). Plasmanivåene for disse immunsuppressiva må overvåkes hyppig gjennom behandlingen med Livotency, spesielt etter oppstart og etter seponering av Livotency og dosen bør justeres etter behov (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.2).

## Risiko for bivirkninger eller redusert behandlingseffekt på grunn av legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av Livotency og visse legemidler kan gi kjente eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner, som kan føre til:

- mulige klinisk signifikante bivirkninger fra økt eksponering for samtidig administrerte legemidler
- redusert behandlingseffekt av Livotency

Se tabell 1 for tiltak som kan forebygge eller håndtere disse kjente eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjonene, inkludert doseringsanbefalinger (se pkt 4.3 og 4.5).

## Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekt av andre legemidler på maribavir

Maribavir metaboliseres primært av CYP3A, og legemidler som inducerer eller hemmer CYP3A, forventes å påvirke clearance av maribavir (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering av maribavir og legemidler som hemmer CYP3A, kan gi økte konsentrasjoner av maribavir i plasma (se pkt. 5.2). Det er imidlertid ikke nødvendig med dosejustering av maribavir ved samtidig administrering med CYP3A-hemmere.

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A-induktorer (som rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz og johannesurt) forventes å signifikant redusere plasmakonsentrasjoner av maribavir, noe som kan gi redusert effekt. Derfor bør alternative legemidler uten CYP3A-induksjonspotensial vurderes. Samtidig administrering av maribavir med de sterke cytokrom P450 3A (CYP3A)-induktorene rifampicin, rifabutin eller johannesurt er ikke anbefalt.

Hvis samtidig administrering av maribavir med sterke eller moderate CYP3A-induktorer (f.eks. karbamazepin, efavirenz, fenobarbital og fenytoin) ikke kan unngås, bør maribavir-dosen økes til 1 200 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Effekt av maribavir på andre legemidler

Samtidig bruk av maribavir og valganciclovir/ganciclovir er kontraindisert (se pkt 4.3). Livotency kan motvirke den antivirale effekten av ganciclovir og valganciclovir ved å hemme human CMV UL97

serin/treonin-kinase, som trengs for aktivering/fosforylering av ganciklovir og valganciklovir (se pkt. 4.3 og 5.1).

Ved terapeutiske konsentrasjoner forventes ikke klinisk relevante interaksjoner når maribavir administreres samtidig med substrater av CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 og 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; transportprotein for gallesyrer til galle (BSEP); multidrug- og toksinekstrusjonsprotein (MATE)/2K; organiske aniontransportører (OAT)1; organiske kationtransportører (OCT)1 og OCT2; organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3, basert på *in vitro*-resultater og kliniske interaksjonsresultater (tabell 1 og pkt. 5.2).

Maribavir virket som en induktor på CYP1A2-enzymet *in vitro*. Det er ingen kliniske data tilgjengelig for å utelukke en interaksjonsrisiko via CYP1A2-induksjon *in vivo*. Derfor bør samtidig administrering av maribavir og legemidler som er sensitive substrater av CYP1A2 med smalt terapeutisk vindu (f.eks. tizanidin og teofyllin) unngås på grunn av risikoen for nedsatt effekt av CYP1A2-substrater.

Samtidig administrering av maribavir økte plasmakonsentrasjoner av takrolimus (se tabell 1). Når immunsuppressiva som takrolimus, ciklosporin, everolimus eller sirolimus administreres sammen med maribavir, bør nivåer av immunsuppressiva overvåkes hyppig gjennom behandlingen med maribavir, spesielt etter oppstart og etter seponering av maribavir, og dosen justeres etter behov (se pkt. 4.4 og tabell 1).

Maribavir hemmet P-gp-transportproteinet *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. I en klinisk studie førte samtidig administrering av maribavir til økte plasmakonsentrasjoner av digoksin (se tabell 1). Derfor bør det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av maribavir og sensitive P-gp-substrater (dvs. digoksin, dabigatran). Digoksinkonsentrasjoner i serum bør overvåkes, og dosen av digoksin kan måtte reduseres, etter behov (se tabell 1).

Maribavir hemmet BCRP-transportproteinet *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Derfor er det forventet at samtidig administrering av maribavir med sensitive BCRP-substrater som rosuvastatin, vil øke eksponeringen deres og gi uønskede effekter.

Maribavir hemmer OAT3 *in vitro*, som kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av legemidler som transporteres av OAT3 (f.eks. ciprofloksacin, imipenem og cilastatin).

Maribavir hemmer MATE1 *in vitro*. Det er ingen tilgjengelige kliniske data som viser om samtidig administrering av maribavir med sensitive MATE1-substrater (f. eks. metformin) vil kunne føre til klinisk relevante interaksjoner.

### Generell informasjon

Hvis det foretas dosejusteringer av samtidig administrerte legemidler på grunn av maribavir-behandlingen, bør dosene justeres på nytt etter at maribavir-behandlingen er fullført. Tabell 1 angir kjente eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner. De beskrevne legemiddelinteraksjonene er basert på studier utført med maribavir, eller er antatte legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med maribavir (se pkt. 4.4 og 5.2).

**Tabell 1: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler.**

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på geometrisk gjennomsnittlig ratio (90 % KI) (sannsynlig virkningsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med maribavir
<b>Syrereduserende midler</b>		
antacida (aluminium og magnesiumhydroksid i oral suspensjon) (20 ml enkeltdose, maribavir 100 mg enkeltdose)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83, 0,96) C <sub>max</sub> 0,84 (0,75, 0,94)	Dosejustering er ikke nødvendig.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på geometrisk gjennomsnittlig ratio (90 % KI) (sannsynlig virkningsmekanisme)</b>	<b>Anbefaling vedrørende samtidig administrering med maribavir</b>
famotidin	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↔ maribavir	Dosejustering er ikke nødvendig.
pantoprazol	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↔ maribavir	Dosejustering er ikke nødvendig.
omeprazol	↔ maribavir ↑ konsentrasjonsforhold for omeprazol/ 5-hydroksyomeprazol i plasma 1,71 (1,51, 1,92) 2 timer etter at dosen ble gitt (CYP2C19-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Antiarytmika</b>		
digoksin (0,5 mg enkeltdose, 400 mg maribavir to ganger daglig)	↔ digoksin AUC 1,21 (1,10, 1,32) C <sub>max</sub> 1,25 (1,13, 1,38) P-gp-hemming	Utvis forsiktighet ved samtidig administrering av maribavir og digoksin. Overvåk konsentrasjoner av digoksin i serum. Dosen av sensitive P-gp substrater som digoksin kan måtte reduseres når maribavir administreres samtidig.
<b>Antibiotika</b>		
klaritromycin	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↑ maribavir (CYP3A-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Antikonvulsiva</b>		
karbamazepin fenobarbital fenytoin	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↓ maribavir (CYP3A-induksjon)	En dosejustering av maribavir til 1 200 mg to ganger daglig anbefales ved samtidig administrering av disse antikonvulsiva.
<b>Antimykotika</b>		
ketokonazol (400 mg enkeltdose, maribavir 400 mg enkeltdose)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44, 1,63) C <sub>max</sub> 1,10 (1,01, 1,19) (CYP3A og P-gp-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.
vorikonazol (200 mg to ganger daglig, maribavir 400 mg to ganger daglig)	Forventet: ↑ maribavir (CYP3A-hemming) ↔ vorikonazol AUC 0,93 (0,83, 1,05) C <sub>max</sub> 1,00 (0,87, 1,15) (CYP2C19-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Antihypertensiva</b>		
diltiazem	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↑ maribavir (CYP3A-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på geometrisk gjennomsnittlig ratio (90 % KI) (sannsynlig virkningsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med maribavir
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
rifabutin	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↓ maribavir (CYP3A-induksjon)	Samtidig administrering av maribavir og rifabutin anbefales ikke, fordi det er en mulighet for redusert effekt av maribavir.
rifampicin (600 mg én gang daglig, maribavir 400 mg to ganger daglig)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36, 0,44) C <sub>max</sub> 0,61 (0,52, 0,72) C <sub>trough</sub> 0,18 (0,14, 0,25) (CYP3A- og CYP1A2-induksjon)	Samtidig administrering av maribavir og rifampin anbefales ikke, fordi det er en mulighet for redusert effekt av maribavir.
<b>Antitussiva</b>		
dekstrometorfan (30 mg enkeltdose, maribavir 400 mg to ganger daglig)	↔ dekstrorfan AUC 0,97 (0,94, 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,88, 1,01) (CYP2D6-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Sentralstimulerende</b>		
<b>Urtemidler/naturlegemidler</b>		
johannesurt ( <i>hypericum perforatum</i> )	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↓ maribavir (CYP3A-induksjon)	Samtidig administrering av maribavir og johannesurt anbefales ikke, fordi det er en mulighet for redusert effekt av maribavir.
<b>Antivirale midler mot hiv</b>		
<b>Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere</b>		
efavirenz etravirin nevirapin	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↓ maribavir (CYP3A-induksjon)	En dosejustering av maribavir til 1 200 mg to ganger daglig anbefales ved samtidig administrering av disse ikke-nukleoside revers transkriptasehemmerne.
<b>Nukleoside revers transkriptasehemmere</b>		
tenofoviridisoproksil tenofoviralfenamid abacavir lamivudin emtricitabin	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↔ maribavir ↔ nukleoside revers transkriptasehemmere	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Proteasehemmere</b>		
ritonavirforsterkede proteasehemmere (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↑ maribavir (CYP3A-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Integrasehemmere</b>		
dolutegravir	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>HMG-CoA-reduktasehemmere</b>		
atorvastatin fluvastatin simvastatin	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehemmere (BCRP-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på geometrisk gjennomsnittlig ratio (90 % KI) (sannsynlig virkningsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med maribavir
rosuvastatin <sup>a</sup>	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↑ rosuvastatin (BCRP-hemming)	Pasienten bør overvåkes nøye for rosuvastatinrelaterte hendelser, spesielt forekomst av myopati og rabdomyolyse.
<b>Immunsuppressiva</b>		
ciklosporin <sup>a</sup> everolimus <sup>a</sup> sirolimus <sup>a</sup>	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↑ ciklosporin, everolimus, sirolimus (CYP3A/P-gp-hemming)	Nivåer av ciklosporin, everolimus og sirolimus må overvåkes hyppig, spesielt etter oppstart og etter seponering av maribavir, og dosen må justeres etter behov.
takrolimus <sup>a</sup>	↑ takrolimus AUC 1,51 (1,39, 1,65) C <sub>max</sub> 1,38 (1,20, 1,57) C <sub>trough</sub> 1,57 (1,41, 1,74) (CYP3A/P-gp-hemming)	Nivåer av takrolimus må overvåkes hyppig, spesielt etter oppstart og etter seponering av maribavir, og dosen må justeres etter behov.
<b>Orale antikoagulantia</b>		
warfarin (10 mg enkeltdose, maribavir 400 mg to ganger daglig)	↔ S-warfarin AUC 1,01 (0,95, 1,07) (CYP2C9-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Orale prevensjonsmidler</b>		
systemiske orale prevensjonssteroider	Interaksjon er ikke studert. Forventet: ↔ orale prevensjonssteroider (CYP3A-hemming)	Dosejustering er ikke nødvendig.
<b>Sedativa</b>		
midazolam (0,075 mg/kg enkeltdose, maribavir 400 mg to ganger daglig i 7 dager)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79, 1,00) C <sub>max</sub> 0,82 (0,70, 0,96)	Dosejustering er ikke nødvendig.

↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring

KI = konfidensintervall

\*AUC<sub>0-∞</sub> for enkeltdose, AUC<sub>0-12</sub> for to ganger daglig dose.

Merk: tabellen dekker ikke alt, men gir eksempler på klinisk relevante interaksjoner.

<sup>a</sup> Les relevant preparatomtale.

## Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av maribavir hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Livtency er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Det er ikke forventet at maribavir påvirker plasmakonsentrasjoner av systemiske orale prevensjonssteroider (se pkt. 4.5).

### Amming

Det er ukjent om maribavir eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør opphøre ved behandling med Livtency.



## Fertilitet

Fertilitetsstudier ble ikke utført på mennesker for Livtency. Det ble ikke vist noen effekter på fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter i en kombinert studie på fertilitet og fosterutvikling, men det ble observert en reduksjon i rettlinjert spermhastighet (VSL) ved doser på  $\geq 100$  mg/kg/dag (som er estimert å være  $< 1$  ganger human eksponering ved den anbefalte dosen for mennesker [RHD]). Det ble ikke vist noen effekter på reproduksjonsorganer hos verken hanner eller hunner i ikke-kliniske studier på rotter og aper (se pkt. 5.3).

### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Livtency påvirker ikke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### 4.8 Bivirkninger

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger ble samlet inn under behandlingsfasen og oppfølgingsfasen fram til studieuke 20 i fase 3-studien (se pkt. 5.1). Gjennomsnittlig eksponering (SD) for Livtency var 48,6 (13,82) dager med maksimalt 60 dager. De vanligst rapporterte bivirkningene, som oppsto hos minst 10 % av studiedeltakerne i Livtency-gruppen, var smaksforstyrrelser (46 %), kvalme (21 %), diaré (19 %), oppkast (14 %) og fatigue (12 %). De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene var diaré (2 %) og kvalme, vektreduksjon, fatigue, økt nivå av immunsuppressiva, og oppkast (alle med forekomst  $< 1$  %).

#### Bivirkningstabell

Bivirkningene er angitt nedenfor etter kroppens organklasser og frekvens. Frekvens er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10000$ ).

**Tabell 2: Bivirkninger identifisert med Livtency**

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Svært vanlige	Smaksforstyrrelse *
	Vanlige	Hodepine
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Svært vanlige	Diaré, kvalme, oppkast
	Vanlige	Smerter i øvre del av magen
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Svært vanlige	Fatigue
	Vanlige	Redusert matlyst
<b>Undersøkelser</b>	Vanlige	Økt nivå av immunsuppressiva *, vektreduksjon

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger\*

##### *Smaksforstyrrelse*

Smaksforstyrrelser (bestående av de rapporterte foretrukne termene ageusi, dysgeusi, hypogeusi og smaksforstyrrelse) forekom hos 46 % av pasientene som ble behandlet med Livtency. Disse hendelsene førte sjelden til seponering av Livtency (0,9 %) og gikk over for de fleste pasientene under behandling (37 %) eller i løpet av en median tid på 7 dager (Kaplan-Meier-estimat, 95 % KI: 4–8 dager) etter seponering av behandling.

## *Økte plasmanivåer av immunsuppressiva*

Økte nivåer av immunsuppressiva (bestående av de foretrukne termene økning i immunsuppressivanivå og økning i legemiddelnivå) oppsto hos 9 % av pasientene som ble behandlet med Livtency. Livtency har potensial til å øke legemiddelkonsentrasjoner av immunsuppressiva som er substrater av CYP3A og/eller Pgp med smale terapeutiske vinduer (inkludert takrolimus, ciklosporin, sirolimus og everolimus). (Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

I studie 303 oppstod det på dag 13 en utilsiktet overdose med en enkelt ekstrasdose hos én studiedeltaker som ble behandlet med Livtency (1 200 mg total daglig dose). Ingen bivirkninger ble rapportert.

I studie 202 ble 40 deltakere eksponert for doser på 800 mg to ganger daglig, og 40 deltakere ble eksponert for 1 200 mg to ganger daglig i gjennomsnittlig ca. 90 dager. I studie 203 ble 40 deltakere eksponert for doser på 800 mg to ganger daglig, og 39 deltakere ble eksponert for 1 200 mg to ganger daglig i maksimalt 177 dager. Det var ingen tydelige forskjeller i sikkerhetsprofilen i noen av studiene sammenlignet med gruppen som fikk 400 mg to ganger daglig i studie 303, der deltakerne fikk maribavir i maksimalt 60 dager.

Det finnes ingen kjent spesifikk antidot mot maribavir. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling igangsettes. På grunn av den høye plasmaproteinbindingen til maribavir, er det usannsynlig at dialyse vil redusere plasmakonsentrasjonen av maribavir signifikant.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale midler, ATC-kode: J05AX10.

#### Virkningsmekanisme

Maribavir er en kompetitiv inhibitor av UL97-proteinkinase. UL97-hemming forekommer i den virale DNA-replikasjonsfasen. UL97-serin/treonin-kinase hemmes ved kompetitiv hemming av bindingen av ATP til kinasens ATP-bindingssete, uten å påvirke konkatemermodningsprosessen, og opphever fosfotransferasehemmende CMV-DNA-replikasjon og -modning, dannelselse av CMV-DNA-kappe og CMV-DNA-nukleær frisetting.

#### Antiviral aktivitet

Maribavir hemmet human CMV-replikasjon i analyser for reduksjon i virusmengde, DNA-hybridisering og plakkreduksjon i humane lungefibroblaster (cellelinje MRC-5), humane embryonale nyreceller (HEK) og humane fibroblaster i forhud (MRHF). EC<sub>50</sub>-verdiene varierte fra 0,03 til 2,2 µM, avhengig av cellelinjen og analyseendepunktet. Den antivirale aktiviteten til maribavir i cellekultur har også blitt evaluert mot kliniske CMV-isolater. Mediane EC<sub>50</sub>-verdier var 0,1 µM (n = 10, område 0,03–0,13 µM) og 0,28 µM (n = 10, område 0,12–0,56 µM) med henholdsvis DNA-hybridiserings- og

plakkreduksjonsanalyser. Det ble ikke sett noen signifikant forskjell i EC<sub>50</sub>-verdier på tvers av de fire humane CMV-glykoprotein B-genotypene (N = 2, 1, 4 og 1 for hhv. gB1, gB2, gB3 og gB4).

### Antiviral aktivitet i kombinasjon

Da maribavir ble testet *in vitro* i kombinasjon med andre antivirale forbindelser, ble det sett en sterk antagonisme med ganciklovir.

Ingen antagonisme ble sett i kombinasjon med cidofovir, foskarnet og letermovir.

### Virusresistens

#### *I cellekultur*

Maribavir påvirker ikke den UL54-kodede DNA-polymerasen som, ved bestemte mutasjoner, gir resistens mot ganciklovir/valganciklovir, foskarnet og/eller cidofovir. Mutasjoner som gir resistens mot maribavir, er identifisert på genet UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L og Y617del. Disse mutasjonene gir en resistens som gir en økning i EC<sub>50</sub>verdier fra 3,5 ganger til >200 ganger. UL27-genvarianter (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC og 301311del) ga kun mild resistens mot maribavir (<5 ganger økning i EC<sub>50</sub>), mens L335P ga en høy resistens mot maribavir.

#### *I kliniske studier*

I fase 2-studiene 202 og 203, som evaluerte maribavir hos 279 HSCT- eller SOT-mottakere, viste pUL97-genotypedata etter behandling fra 23 av 29 pasienter, som opprinnelig oppnådde viremi-clearance og senere fikk tilbakevendende CMV-infeksjon mens de tok maribavir, 17 pasienter med mutasjon T409M eller H411Y og 6 pasienter med mutasjon C480F. Blant 25 pasienter som ikke responderte på >14 dager med maribavirbehandling, hadde 9 pasienter mutasjon T409M eller H411Y, og 5 pasienter hadde mutasjon C480F. Ytterligere pUL27-genotyping ble utført for 39 pasienter i studie 202 og 43 pasienter i studie 203. Den eneste resistensassosierte aminosyresubstitusjonen i pUL27 som ikke ble påvist ved baseline, var G344D. Fenotypisk analyse av pUL27- og pUL97-rekombinanter viste at pUL97-mutasjonene T409M, H411Y og C480F ga hhv. 78 ganger, 15 ganger og 224 ganger økning i maribavir EC<sub>50</sub> sammenlignet med villtypestammen, mens pUL27-mutasjonen G344D ikke viste noen forskjell i maribavir EC<sub>50</sub> sammenlignet med villtypestammen.

I fase 3-studien 303, som evaluerte maribavir hos pasienter med fenotypisk resistens mot valganciklovir/ganciklovir, ble DNA-sekvensanalyse av hele koderegionene til pUL97 og pUL27 utført på 134 parede sekvenser fra pasienter behandlet med maribavir. De behandlingsrelaterte pUL97-substitusjonene F342Y (4,5 ganger), T409M (78 ganger), H411L/N/Y (hhv. 69, 9 og 12 ganger) og/eller C480F (224 ganger) ble påvist hos 60 deltakere, og var assosiert med ikke-respons (47 deltakere med behandlingssvikt og 13 deltakere med tilbakefall). Én av deltakerne med pUL27 L193F-substitusjon (2,6 ganger redusert følsomhet overfor maribavir) ved baseline oppfylte ikke det primære endepunktet. I tillegg var de følgende multiple mutasjonene assosiert med ikke-respons på behandling: F342Y+T409M+H411N (78 ganger), C480F+H411L+H411Y (224 ganger), F342Y+H411Y (56 ganger), T409M+C480F (224 ganger) og H411Y+C480F (224 ganger).

### Kryssresistens

Kryssresistens er observert mellom maribavir og ganciklovir/valganciklovir (vGCV/GCV) i cellekultur og i kliniske studier. I fase 3-studien 303 hadde totalt 44 pasienter i maribavir-armen en resistensassosiert substitusjon (RAS, *resistance associated substitution*) som oppsto under behandling til IAT, *investigator assigned treatment* (anti-CMV-behandling tildelt av utprøver). Av disse, hadde 24 C480F eller F342Y RAS som oppsto under behandling, begge kryssresistente mot både ganciklovir/valganciklovir og maribavir. Av disse 24 pasientene oppnådde én (4 %) det primære endepunktet. Samlet oppnådde kun åtte av disse 44 pasientene det primære endepunktet.

De pUL97 vGCV/GCV-resistensassosierte substitusjonene F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L og Y617del reduserer følsomheten overfor maribavir >4,5 ganger. Andre vGCV/GCV-resistensbaner har ikke blitt evaluert for kryssresistens mot maribavir. pUL54 DNA-polymerasesubstitusjoner som gir resistens mot vGCV/GCV, cidofovir eller foskarnet, forble følsomme overfor maribavir.

Substitusjonene pUL97 F342Y og C480F er resistensassosierte substitusjoner oppstått under maribavirbehandling som gir >1,5 ganger redusert følsomhet overfor vGCV/GCV, en reduksjon som er assosiert med fenotypisk resistens mot vGCV/GCV. Den kliniske signifikansen for denne kryssresistensen mot vGCV/GCV for disse substitusjonene er ikke fastslått. Maribavirresistent virus holdt seg følsomt overfor cidofovir og foskarnet. I tillegg er det ingen rapporter om pUL27-maribavir-resistensassosierte substitusjoner som er evaluert for vGCV/GCV-, cidofovir- eller foskarnet-kryssresistens. Gitt mangelen på resistensassosierte substitusjoner for disse legemidlene som er tilordnet pUL27, er kryssresistens for pUL27-maribavirsubstitusjoner ikke forventet.

### Klinisk effekt

En fase 3-, multisenter-, randomisert, åpen, aktivkontrollert superioritetsstudie (studie SHP620-303) vurderte effektiviteten og sikkerheten til Livtencyt-behandling sammenlignet med anti-CMV-behandling tildelt av utprøver (IAT) hos 352 HSCT- og SOT-mottakere med CMV-infeksjoner som var refraktære mot behandling med ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir, inkludert CMV-infeksjoner med eller uten bekreftet resistens mot 1 eller flere legemidler mot CMV. Refraktær CMV-infeksjon ble definert som dokumentert manglende oppnåelse av >1 log<sub>10</sub> reduksjon i CMV-DNA-nivå i fullblod eller plasma etter minst 14 dagers behandling med intravenøs ganciklovir/oral valganciklovir, intravenøs foskarnet eller intravenøs cidofovir. Denne definisjonen gjelder den aktuelle CMV-infeksjonen og det sist administrerte legemiddelet mot CMV.

Pasienter ble stratifisert etter transplantasjonstype (HSCT eller SOT) og CMV-DNA-nivåer ved screening og deretter randomisert 2:1 til å få Livtencyt 400 mg to ganger daglig eller IAT (ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir) i 8 uker, med en 12 uker lang oppfølgingsfase.

Gjennomsnittsalderen til deltakerne i utprøvingen var 53 år, og de fleste deltakerne var menn (61 %), kaukasiske (76 %) og ikke-latinamerikanske (83 %), med lignende fordelinger i de to behandlingsarmene. Sykdomskarakteristika ved baseline er oppsummert i tabell 3 nedenfor.

**Tabell 3: Sammendrag av sykdomskarakteristika ved baseline for studiepopulasjonen i studie 303.**

Karakteristikk <sup>a</sup>	IAT (N = 117)	Livtency 400 mg to ganger daglig (N = 235)
<b>IAT-behandling før randomisering, n (%)<sup>b</sup></b>		
Ganciklovir/valganciklovir	98 (84)	204 (87)
Foskarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
<b>IAT-behandling etter randomisering, n (%)</b>		
Foskarnet	47 (41)	ikke relevant
Ganciklovir/valganciklovir	56 (48)	ikke relevant
Cidofovir	6 (5)	ikke relevant
Foskarnet+ ganciklovir/valganciklovir	7 (6)	ikke relevant
<b>Transplantasjonstype, n (%)</b>		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT <sup>c</sup>	69 (59)	142 (60)
Nyre <sup>d</sup>	32 (46)	74 (52)
Lunge <sup>d</sup>	22 (32)	40 (28)
Hjerte <sup>d</sup>	9 (13)	14 (10)
Flere organer <sup>d</sup>	5 (7)	5 (4)
Lever <sup>d</sup>	1 (1)	6 (4)
Bukspyttkjertel <sup>d</sup>	0	2 (1)
Tarm <sup>d</sup>	0	1 (1)
<b>Kategorier for CMV-DNA-nivåer rapportert fra sentrallaboratorium, n (%)<sup>c</sup></b>		
Høy	7 (6)	14 (6)
Intermediær	25 (21)	68 (29)
Lav	85 (73)	153 (65)
<b>Symptomatisk CMV-infeksjon ved baseline<sup>f</sup></b>		
Nei	109 (93)	214 (91)
Ja <sup>f</sup>	8 (7)	21 (9)
CMV-syndrom (kun SOT), n (%) <sup>d, f, g</sup>	7 (88)	10 (48)
Vevsinvasiv sykdom, n (%) <sup>f, d, g</sup>	1 (13)	12 (57)

CMV = cytomegalovirus, DNA = deoksyribonukleinsyre, HSCT = hematopoetisk stamcelletransplantasjon, IAT = anti-CMV-behandling tildelt av utprøver, maks. = maksimum, min. = minimum, N = antall pasienter, SOT = organtransplantasjon.

<sup>a</sup> Baseline ble definert som den siste verdien ved eller før datoen for den første dosen for studietildelt behandling, eller datoen for randomisering for pasienter som ikke fikk studietildelt behandling.

<sup>b</sup> Prosentandeler er basert på antall deltakere i den randomiserte gruppen i hver kolonne. Siste legemiddel mot CMV, brukt for å bekrefte kvalifikasjonskriteriene for refraktær infeksjon.

<sup>c</sup> Siste transplantasjon.

<sup>d</sup> Prosentandeler er basert på antall pasienter innenfor kategorien.

<sup>e</sup> Virusmengde ble definert for analyse for CMV-DNA qPCR-resultater fra baselineplasma fra et sentralt spesiallaboratorium som høy ( $\geq 91\ 000$  IE/ml), middels ( $\geq 9100$  og  $< 91\ 000$  IE/ml) og lav ( $< 9100$  IE/ml).

<sup>f</sup> Bekreftet av Endpoint Adjudication Committee (EAC).

<sup>g</sup> Pasienter kan ha CMV-syndrom og vevsinvasiv sykdom.

Det primære effektendepunktet var bekreftet CMV-viremi-clearance (plasma-CMV-DNA-konsentrasjon under den nedre grensen for kvantifisering ( $< \text{LLOQ}$ ; dvs.  $< 137$  IE/ml)) ved uke 8, uavhengig av om en av de studietildelte behandlingene ble seponert før den fastsatte 8 uker lange behandlingsperioden var over. Det viktigste sekundære endepunktet var CMV-viremi-clearance og kontroll på CMV-infeksjonssymptomer ved uke 8, med opprettholdelse av denne behandlingseffekten til og med studieuke 16. Kontroll på CMV-infeksjonssymptomer ble definert som opphør eller

forbedring av vevsinvasiv sykdom eller CMV-syndrom for symptomatiske pasienter ved baseline, eller ingen nye symptomer for pasienter som var asymptomatiske ved baseline.

For det primære endepunktet, var Livtencyity signifikant bedre enn IAT (hhv. 56 % versus 24 %,  $p < 0,001$ ). For det viktigste sekundære endepunktet, fikk 19 % versus 10 % både CMV-viremi-clearance og kontroll på CMV-infeksjonssymptomer i henholdsvis Livtencyity- og IAT-gruppen ( $p = 0,013$ ) (se tabell 4).

**Tabell 4: Analyse av primære og viktige sekundære effektendepunkter (randomisert gruppe) i studie 303**

	<b>IAT (N = 117) n (%)</b>	<b>Livtencyity 400 mg to ganger daglig (N = 235) n (%)</b>
<b>Primært endepunkt: CMV-viremi-clearance-respons ved uke 8</b>		
Samlet		
Respondenter	28 (24)	131 (56)
Justert forskjell i andel respondere (95 % KI) <sup>a</sup>		32,8 (22,8, 42,7)
p-verdi: justert <sup>a</sup>		<0,001
<b>Viktig sekundært endepunkt: Oppnåelse av CMV-viremi-clearance og kontroll av CMV-infeksjonssymptomer<sup>b</sup> ved uke 8, med opprettholdelse gjennom uke 16<sup>b</sup></b>		
Samlet		
Respondenter	12 (10)	44 (19)
Justert forskjell i andel respondere (95 % KI) <sup>a</sup>		9,45 (2,0, 16,9)
p-verdi: Justert <sup>a</sup>		0,013

KI = konfidensintervall; CMV = cytomegalovirus; HSCT = hematopoetisk stamcelletransplantasjon; IAT = CMV-behandling tildelt av utprøver; N = antall pasienter; SOT = organtransplantasjon.

<sup>a</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-vektet gjennomsnittlig tilnærming ble brukt for den justerte forskjellen i andel (maribavir-IAT), tilhørende 95 % KI, og p-verdi etter justering for transplanttype og CMV-DNA-konsentrasjon i plasma ved baseline.

<sup>b</sup> Kontroll på CMV-infeksjonssymptomer ble definert som opphør eller forbedring av vevsinvasiv sykdom eller CMV-syndrom for symptomatiske pasienter ved baseline, eller ingen nye symptomer for pasienter som var asymptomatiske ved baseline.

Behandlingseffekten var konsekvent på tvers av transplantasjonstype, aldersgruppe og forekomst av CMV-syndrom/-sykdom ved baseline. Livtencyity var imidlertid mindre effektiv hos deltakere med økte CMV DNA-nivåer ( $\geq 50\ 000$  IE/ml) og pasienter uten genotypersistens (se tabell 5).

**Tabell 5: Prosentandel respondere etter undergruppe i studie 303**

	IAT (N = 117)		Livtencyity 400 mg to ganger daglig (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
<b>Transplantasjonstype</b>				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
<b>Baseline CMV DNA-virusmengde</b>				
Lav	21/85	25	95/153	62
Middels/høy	7/32	22	36/82	44
<b>Genotypersistens mot andre legemidler mot CMV</b>				
Ja	14/69	20	76/121	63
Nei	11/34	32	42/96	44
<b>CMV-syndrom/-sykdom ved baseline</b>				
Ja	1/8	13	10/21	48
Nei	27/109	25	121/214	57
<b>Aldersgruppe</b>				
18 til 44 år	8/32	25	28/55	51
45 til 64 år	19/69	28	71/126	56
$\geq 65$ år	1/16	6	32/54	59

CMV = cytomegalovirus, DNA = deoksyribonukleinsyre, HSCT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon, SOT = organtransplantasjon

### Tilbakefall

Det sekundære endepunktet for tilbakefall for CMV-viremi ble rapportert i 57 % av maribavir-behandlede pasienter og i 34 % av IAT-behandlede pasienter. Av disse hadde 18 % i maribavir-gruppen tilbakefall av CMV-viremi mens de mottok behandling i sammenligning med 12 % av IAT-gruppen. Tilbakefall av CMV-viremi i løpet av oppfølgingen ble sett i 39 % av pasientene i maribavir-gruppen og i 22 % av pasientene i IAT-gruppen.

Samlet dødelighet: Dødelighet av alle årsaker ble vurdert for hele studieperioden. En tilsvarende prosentandel deltakere i hver behandlingsgruppe døde under utprøvingen (Livtencyity 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen om å sende inn resultater fra studier med Livtencyity i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av cytomegalovirusinfeksjon (se pkt. 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Den farmakologiske aktiviteten til maribavir skyldes hovedkomponenten i legemidlet. Farmakokinetikken til maribavir er beskrevet etter oral administrering hos friske personer og transplanterte pasienter. Maribavireksponeringen økte omtrent doseproporsjonalt. Hos friske personer var de geometriske gjennomsnittsverdiene  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  og  $C_{trough}$  ved steady-state henholdsvis  $101\ \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ ,  $16,4\ \mu\text{g}/\text{ml}$  og  $2,89\ \mu\text{g}/\text{ml}$ , etter 400 mg maribavir dosert oralt to ganger daglig.

Hos transplanterte er maribavireksponering ved steady-state etter oral administrering av doser på 400 mg to ganger daglig angitt nedenfor, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Steady-state ble nådd i løpet av 2 dager med en akkumulasjonsratio på 1,47 for  $AUC$  og 1,37 for  $C_{max}$ .

Intradeltakervariabiliteten (<22 %) og interdeltakervariabiliteten (<37 %) for farmakokinetiske parametere for maribavir er lav til moderat.

**Tabell 6: Maribavirs farmakokinetiske egenskaper hos transplanterte basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse**

Parameter GM (% CV)	AUC <sub>0-tau</sub> µg*t/ml	C <sub>max</sub> µg/ml	C <sub>trough</sub> µg/ml
Maribavir 400 mg to ganger daglig	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
GM: Geometrisk gjennomsnitt, % CV: Geometrisk variasjonskoeffisient			

### Absorpsjon

Maribavir ble raskt absorbert, med maksimale plasmakonsentrasjoner 1,0 til 3,0 timer etter inntatt dose. Eksponering for maribavir påvirkes ikke av knusing av tablett, administrering av knust tablett gjennom nasogastriske (NG)/orogastriske sonder eller samtidig administrering med protonpumpehemmere (PPI-er), histamin H<sub>2</sub>-reseptorantagonister (H<sub>2</sub>-blokkere) eller antacida.

### *Effekt av mat*

Hos friske personer resulterte oral administrering av en enkeltdose på 400 mg maribavir sammen med et fettrikt, kaloririkt måltid ingen endring i den totale eksponeringen (AUC), og en 28 % reduksjon i C<sub>max</sub> for maribavir som ikke ble ansett som klinisk relevant.

### Distribusjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state estimert til 24,9 l.

*In vitro*-bindingen av maribavir til humant plasmaprotein var 98,0 %, over konsentrasjonsområdet på 0,05–200 µg/ml. Proteinbinding av maribavir *ex vivo* (98,5–99,0 %) var i samsvar med *in vitro*-data, uten noen åpenbar forskjell observert blant friske deltakere, deltakere med nedsatt leverfunksjon (moderat) eller nyrefunksjon (mild, moderat eller alvorlig), pasienter med humant immunsviktvirus (hiv) eller transplanterte pasienter.

Maribavir kan krysse blod-hjerne-barrieren hos mennesker, men penetrasjon til sentralnervesystemet forventes å være lav sammenlignet med plasmanivåer (se pkt. 4.4 og 5.3).

*In vitro*-data indikerer at maribavir er et substrat for transportørene P-glykoprotein (P-gp), brystkrefresistensprotein (BCRP) og organisk kationtransportør 1 (OCT1). Endring i plasmakonsentrasjonen av maribavir på grunn av hemming av P-gp/BCRP/OCT1 var ikke klinisk relevant.

### Biotransformasjon

Maribavir elimineres primært ved metabolisme i leveren via CYP3A4 (primær metabolsk vei metabolisert fraksjon estimert til minst 35 %), med sekundært bidrag fra CYP1A2 (metabolisert fraksjon estimert til ikke mer enn 25 %). Hovedmetabolitten til maribavir dannes ved N-dealkylering av isopropylgruppen og anses som farmakologisk inaktiv. Metabolsk ratio for denne hovedmetabolitten i plasma var 0,15–0,20. Flere UGT-enzymmer, dvs. UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 og muligens UGT1A9, er involvert i glukuronidering av maribavir hos mennesker, men glukuronideringen bidrar lite til total clearance av maribavir basert på *in vitro*-data.

Basert på *in vitro*-studier metaboliseres maribavir ikke av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 eller UGT2B15.



## Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden og oral clearance av maribavir er estimert til henholdsvis 4,3 timer og 2,67 l/t hos transplanterte pasienter. Etter oral administrering av en enkeltdose av [<sup>14</sup>C]-maribavir ble ca. 61 % og 14 % av radioaktiviteten gjenfunnet i henholdsvis urin og avføring, primært som den inaktive hovedmetabolitten. Utskillelse av uendret maribavir i urin er minimal.

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen klinisk signifikant effekt av mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (målt kreatininclearance fra 12 til 70 ml/min) ble observert på de totale farmakokinetiske parameterne for maribavir etter en enkeltdose på 400 mg maribavir. Forskjellen i farmakokinetiske parametere for maribavir mellom personer med mild/moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon og personer med normal nyrefunksjon var <9 %. Siden maribavir har høy plasmaproteinbinding, er det usannsynlig at maribavir vil bli signifikant fjernet ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Det ble ikke observert noen klinisk signifikant effekt av moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, skår 7–9) på farmakokinetiske parametere for total eller ubunden maribavir etter en enkeltdose på 200 mg maribavir. Sammenlignet med friske kontrollpersoner var AUC og C<sub>max</sub> hhv. 26 % og 35 % høyere hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ikke kjent om eksponeringen for maribavir vil øke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Alder, kjønn, rase, etnisitet og vekt*

Alder (18–79 år), kjønn, rase (kaukasisk, svart, asiatisk eller andre), etnisitet (latinamerikansk eller ikke-latinamerikansk) og kroppsvekt (36 til 141 kg) hadde ikke klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til maribavir basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse.

### *Transplantasjonstyper*

Transplantasjonstyper (HSCT versus SOT) eller mellom SOT-typer (lever, lunge, nyre eller hjerte) eller forekomst av gastrointestinal (GI) transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD, *Graft versus Host Disease*) har ikke en klinisk signifikant innvirkning på farmakokinetikken for maribavir.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Generelt

Det ble observert regenerativ anemi og hyperplasi i slimhinnecellene i tarmkanalen i tillegg til dehydrering hos rotter og aper, sammen med kliniske observasjoner av myk til flytende avføring og elektrolyttforandringer (kun hos aper). Et nivå uten observert bivirkning (NOAEL, *no observed adverse effect level*) ble ikke etablert hos aper og var <100 mg/kg/dag, noe som er cirka 0,25 ganger human eksponering ved anbefalt human dose (RHD, *recommended human dose*). Hos rotter var NOAEL 25 mg/kg/dag, der eksponeringen var 0,05 og 0,1 ganger human eksponering ved RHD hos henholdsvis hanner og hunner.

Maribavir viste ikke fototoksisitet *in vitro*, og derfor anses potensialet for fototoksisitet hos mennesker som usannsynlig.

Maribavir ble påvist i lave nivåer i plexus choroideus hos rotter, og i hjernen og cerebrospinalvæsken hos aper (se pkt. 4.4 og 5.2).

## Karsinogenese

Det ble ikke identifisert noe karsinogent potensial hos rotter opptil 100 mg/kg/dag, hvor eksponeringen hos hanner og hunner var hhv. 0,2 og 0,36 ganger human eksponering ved RHD. Hos hannmus er en usikker økning i forekomsten av hemangiom, hemangiosarkom og kombinert hemangiom/hemangiosarkom på tvers av flere vev ved 150 mg/kg/dag av usikker relevans når det gjelder overføring til human risiko, pga. mangelen på effekt hos hunnmus eller hos rotter etter 104 ukers administrering, mangel på neoplastiske proliferative effekter hos hann- og hunnmus etter 13 ukers administrering, den negative gentoksisitetspakken og forskjellen i administreringsvarighet hos mennesker. Det var ingen karsinogene funn ved neste lavere dose på 75 mg/kg/dag, som hos hhv. hanner og hunner er cirka 0,35 og 0,25 ganger den humane eksponeringen ved RHD.

## Mutagenese

Maribavir var ikke mutagen i en bakteriell mutasjonsanalyse, og den var heller ikke klastogen i analyse av mikronukleus fra beinmarg. I analyser av muselymfom viste maribavir mutagent potensial i fravær av metabolsk aktivering, og resultatene var usikre ved tilstedeværelse av metabolsk aktivering. Totalt sett indikerer den samlede dokumentasjonen at maribavir ikke utviser gentoksisisk potensial.

## Reproduksjon

### *Fertilitet*

I den kombinerte studien på fertilitet og fosterutvikling hos rotter var det ikke noen effekt av maribavir på fertilitet. Hos hannrotter ble det imidlertid observert reduksjoner i rettlinjert spermhastighet (VSL, *straight line velocity*) ved doser  $\geq 100$  mg/kg/dag (som er estimert til å være mindre enn human eksponering ved RHD), men uten noen innvirkning på fertilitet hos hanner.

### Prenatal og postnatal utvikling

I en kombinert studie på fertilitet og fosterutvikling hos rotter var maribavir ikke teratogen og hadde ingen effekt på fostervekst eller -utvikling ved doser opptil 400 mg/kg/dag. En nedgang i antall levedyktige fostre på grunn av økning i tidlige resorpsjoner og post-implantasjonstap ble observert hos hunner ved alle testede maribavirdoser som også var maternaltoksiske. Den laveste dosen tilsvarte cirka halvparten av human eksponering ved RHD. I studien av pre- og postnatal utviklingstoksisitet hos rotter ble det observert en redusert overlevelse av unger på grunn av dårlig omsorg fra mor og redusert kroppsvektøkning assosiert med en forsinkelse i milepæler for utvikling (løsning av øremuslingen, øyeåpning og preputiumseparasjon) ved maribavirdoser på  $\geq 150$  mg/kg/dag. Postnatal utvikling ble ikke påvirket ved 50 mg/kg/dag. Fertilitet og paringsdyktighet for F<sub>1</sub>-generasjonen og evnen til å forbli drektig og føde levende avkom, var upåvirket opp til 400 mg/kg/dag.

Hos kaniner var maribavir ikke teratogen ved doser opptil 100 mg/kg/dag (cirka 0,45 ganger human eksponering ved RHD).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))  
Natriumstivelseglykolat  
Magnesiumstearat (E470b)

## Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)  
Makrogol (polyetylen glykol) (E1521)  
Titandioksid (E171)  
Talkum (E553b)  
Briljantblå FCF aluminiumslakk (EU) (E133)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

36 måneder.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Polyetylenflasker med høy tetthet (HDPE) og kork med barnesikring.

Pakningsstørrelser på 28, 56 eller 112 (2 flasker med 56) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irland  
E-post: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. november 2022

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Livtency 200 mg filmdrasjerte tabletter  
maribavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg maribavir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
112 filmdrasjerte tabletter (2 x 56)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1672/001 28 filmdrasjerte tablett  
EU/1/22/1672/002 28 filmdrasjerte tablett  
EU/1/22/1672/003 112 filmdrasjerte tablett (2 x 56)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Livtency 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Livtency 200 mg filmdrasjerte tabletter  
maribavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg maribavir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

28 filmdrasjerte tabletter

56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1672/001 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/22/1672/002 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/22/1672/003 112 filmdrasjerte tabletter (2 x 56)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Livtency 200 mg filmdrasjerte tabletter maribavir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Livtency er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Livtency
3. Hvordan du bruker Livtency
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Livtency
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Livtency er og hva det brukes mot**

Livtency er et antiviralt legemiddel som inneholder virkestoffet maribavir.

Det er et legemiddel som brukes til å behandle voksne som har hatt en organ- eller beinmargstransplantasjon og utviklet en CMV-infeksjon (cytomegalovirusinfeksjon) som ikke ble borte, eller som kom tilbake igjen, etter behandling med annet antiviralt legemiddel.

CMV er et virus som mange mennesker har uten at de har symptomer, og er normalt bare i kroppen uten å forårsake skade. Men hvis immunforsvaret ditt er svekket etter at du har fått en organ- eller beinmargstransplantasjon, kan du ha høyere risiko for å bli syk av CMV.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Livtency**

##### **Bruk ikke Livtency**

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar et av disse legemidlene:
  - ganciklovir (til behandling av CMV-infeksjon)
  - valganciklovir (til behandling av CMV-infeksjon)

Du bør ikke få Livtency hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Livtency hvis du er usikker.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Livtency hvis du allerede får behandling med ciklosporin, takrolimus, sirolimus eller everolimus (legemidler for å forhindre avstøting av transplantat).

Tilleggsblodprøver kan være nødvendig for å kontrollere nivåene av disse legemidlene i blodet. Høye nivåer av disse legemidlene kan føre til alvorlige bivirkninger.

### **Barn og ungdom**

Livtency skal ikke brukes av barn eller ungdom under 18 år. Det er fordi Livotency ikke er testet i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Livotency**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Livotency kan påvirke måten andre legemidler virker på, og andre legemidler kan påvirke hvordan Livotency virker. Lege eller apotek vil fortelle deg om det er trygt å ta Livotency sammen med andre legemidler.

Det er noen legemidler du ikke må ta sammen med Livotency. Se listen under "Bruk ikke Livotency".

Snakk også med lege hvis du bruker noen av de følgende legemidlene. Dette er fordi legen kanskje må endre på legemidlene dine eller legemiddeldosen:

- rifabutin, rifampicin – mot tuberkulose (TB) eller relaterte infeksjoner
- johannesurt (*hypericum perforatum*) – et naturlegemiddel mot depresjon og søvnproblemer
- statiner, f.eks. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – mot høyt kolesterol
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – vanligvis mot anfall eller kramper (epilepsi)
- efavirenz, etravirin, nevirapin – for å behandle hiv-infeksjon
- antacida (aluminium- og magnesiumhydroksid i oral suspensjon) – mot halsbrann eller fordøyelsesbesvær på grunn av for mye magesyre
- famotidin – mot halsbrann eller fordøyelsesbesvær på grunn av for mye magesyre
- digoksin – hjertemedisin
- klaritromycin – antibiotika
- ketokonazol og vorikonazol – mot soppinfeksjoner
- diltiazem – hjertemedisin
- deksametofan – hostemedisin
- warfarin – antikoagulant
- orale prevensjonssteroider – prevensjonsmiddel
- midazolam – brukes som et sedativ

Snakk med lege, apotek eller sykepleier om å få en liste over legemidler som kan virke inn på Livotency.

### **Graviditet**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Livotency anbefales ikke under graviditet. Dette er fordi det ikke har blitt undersøkt under graviditet, og det er ikke kjent om Livotency vil skade barnet ditt mens du er gravid.

### **Amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet hvis du ammer eller planlegger å amme. Amming anbefales ikke mens du tar Livotency. Dette er fordi det ikke er kjent om Livotency kan skilles ut i morsmelken eller om dette vil påvirke barnet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Livotency har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Livotency inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

### 3. Hvordan du bruker Livtency

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 400 mg to ganger daglig. Det betyr at du tar to tabletter med 200 mg Livtency om morgenen, og ytterligere to tabletter på 200 mg om kvelden. Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat, som en hel tablett eller en knust tablett.

#### Dersom du tar for mye av Livtency

Si fra til legen din umiddelbart hvis du har tatt for mye Livtency.

#### Dersom du har glemt å ta Livtency

Hvis du glemmer en dose, og det er mindre enn 3 timer igjen før neste vanlige dose, hopper du over den glemte dosen og går tilbake til vanlig plan. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

#### Dersom du avbryter behandling med Livtency

Selv om du føler deg bedre, må du ikke slutte å ta Livtency uten å snakke med legen din. Hvis du tar Livtency som anbefalt, kan dette være den beste muligheten for å bli kvitt en CMV-infeksjon og/eller -sykdom.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av de følgende bivirkningene:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- endringer i smaksopfatning
- kvalme
- diaré
- oppkast
- tretthet (fatigue)

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Økte blodnivåer av legemidler som brukes til å forhindre avvisning av transplantat
- magesmerter
- manglende matlyst
- hodepine
- vekttap

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### 5. Hvordan du oppbevarer Livtency

Oppbevares utilgjengelig for barn.



Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Livtency

- Virkestoff er maribavir. Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg maribavir.
- Andre innholdsstoffer (hjelpesoffer) er
  - Tablettkjerne:
  - MikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)), natriumstivelsesglykolat (se avsnitt 2), magnesiumstearat (E470b).
  - Filmdrasjering:
  - Polyvinylalkohol (E1203), Makrogol (dvs. polyetylen glykol) (E1521), titandioksid (E171), talkum (E553b), briljantblå FCF aluminiumslakk (EU) (E133)

### Hvordan Livtency ser ut og innholdet i pakningen

Livtency 200 mg filmdrasjerte tabletter er blå, ovalformede, konvekse og merket med "SHP" på den ene siden og "620" på den andre siden.

Tablettene ligger i polyetylenflasker med høy tetthet (HDPE) med barnesikret kork og inneholder enten 28, 56 eller 112 (2 flasker med 56) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).