

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține maribavir 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat convex de culoare albastră, de formă ovală, cu dimensiunea de 15,5 mm, marcat cu „SHP” pe o față și cu „620” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LIVTENCITY este indicat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS).

Trebuie să se țină cont de recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antivirali.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea medicamentului LIVTENCITY trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratamentul pacienților care au fost supuși unui transplant de organe solide sau unui transplant de celule stem hematopoietice.

Doze

Doza recomandată de LIVTENCITY este de 400 mg (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi, rezultând o doză zilnică de 800 mg, timp de 8 săptămâni. Durata tratamentului poate să fie adaptată în funcție de caracteristicile clinice ale fiecărui pacient.

Administrarea concomitentă cu inductorii CYP3A

Nu se recomandă administrarea concomitentă a LIVTENCITY cu inductorii puternici ai citocromului P450 3A (CYP3A) rifampicină, rifabutină sau sunătoare, din cauza potențialului de scădere a eficacității maribavir.

În cazul în care administrarea concomitentă a LIVTENCITY cu alți inductori puternici sau moderați ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, efavirenz, fenobarbital și fenitoină) nu poate fi evitată, doza de LIVTENCITY trebuie crescută la 1 200 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Doza omisă

Pacienții trebuie să primească instrucțiuni ca, în cazul în care au uitat să ia o doză de LIVTENCITY și următoarea doză ar trebui luată în următoarele 3 ore, să renunțe să mai ia doza uitată și să continue tratamentul după programul stabilit. Pacienții nu trebuie să dubleze următoarea doză sau să ia mai mult decât doza prescrisă.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de LIVTENCITY la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu a fost studiată administrarea LIVTENCITY în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal (BRST), inclusiv al pacienților care necesită dializă. Nu sunt preconizate ajustări ale dozei la pacienții care necesită dializă, ca urmare a faptului că maribavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de LIVTENCITY la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B). Nu a fost studiată administrarea LIVTENCITY la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). Nu se știe dacă expunerea la maribavir va crește semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când LIVTENCITY este administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LIVTENCITY la pacienții cu vârsta de sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

LIVTENCITY este destinat exclusiv administrării pe cale orală și poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatul filmat poate fi administrat sub formă de comprimat întreg, comprimat zdrobit sau comprimat zdrobit administrat printr-o sondă nazogastrică sau orogastrică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu ganciclovir sau valganciclovir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eșecul virologic în timpul tratamentului și recidiva după tratament

Eșecul virologic poate apărea în timpul și după tratamentul cu LIVTENCITY. Recidiva virologică în perioada de după tratament a apărut de obicei la 4-8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Unele substituții asociate rezistenței la maribavir pUL97 conferă rezistență încrucișată la ganciclovir și valganciclovir. Nivelurile de ADN al CMV trebuie monitorizate și la pacienții care nu răspund la tratament trebuie investigate mutațiile ce determină rezistența. Tratamentul trebuie întrerupt dacă sunt detectate mutații ce determină rezistență la maribavir.

Boala indusă de CMV cu afectare a SNC

LIVTENCITY nu a fost studiat la pacienții cu infecție cu CMV la nivelul SNC. Pe baza datelor nonclinice, se estimează că penetrarea maribavir la nivelul SNC va fi scăzută, în comparație cu concentrațiile plasmatice (pct. 5.2 și 5.3). Prin urmare, nu este preconizat ca LIVTENCITY să fie eficace în tratarea infecțiilor cu CMV la nivelul SNC (de exemplu, meningoencefalită).

Utilizarea cu imunosupresoare

LIVTENCITY are potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale imunosupresoarelor care sunt substraturi ale citocromului P450 (CYP)3A/P-gp, cu intervale terapeutice înguste (inclusiv tacrolimus, ciclosporină, sirolimus și everolimus). Concentrațiile plasmatice ale acestor imunosupresoare trebuie monitorizate frecvent pe toată durata tratamentului cu LIVTENCITY, în special după inițierea și după întreruperea tratamentului cu LIVTENCITY, iar dozele trebuie ajustate, dacă este necesar (vezi pct. 4.5, 4.8 și 5.2).

Risc de reacții adverse sau de reducere a efectului terapeutic din cauza interacțiunilor dintre medicamente.

Utilizarea concomitentă a LIVTENCITY și a anumitor medicamente poate avea ca rezultat interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, dintre care unele pot duce la:

- posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, ca urmare a unei expuneri mai mari la medicamentele administrate concomitent.
- efect terapeutic redus al LIVTENCITY.

Vezi tabelul 1 cu privire la pașii pentru prevenirea sau abordarea acestor interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, inclusiv recomandările privind dozele (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra maribavir

Maribavir este metabolizat în principal de CYP3A, iar medicamentele care induc sau inhibă CYP3A sunt susceptibile să afecteze clearance-ul maribavir (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă de maribavir și medicamente care inhibă CYP3A poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale maribavir (vezi pct. 5.2). Totuși, nu este necesară ajustarea dozei atunci când maribavir este administrat concomitent cu inhibitori ai CYP3A.

Administrarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A (cum sunt rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, efavirenz și sunătoare) se așteaptă să reducă

semnificativ concentrațiile plasmatice ale maribavir, ceea ce poate duce la scăderea eficacității. Prin urmare, trebuie luată în considerare utilizarea de medicamente alternative, fără potențial de inducere a CYP3A. Nu se recomandă administrarea concomitentă a maribavir cu inductorii puternici ai citocromului P450 3A (CYP3A) rifampicină, rifabutină sau sunătoare.

Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă a maribavir cu alți inductori puternici sau moderați ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, efavirenz, fenobarbital și fenitoină), trebuie crescută doza de maribavir la 1 200 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Efectul maribavir asupra altor medicamente

Administrarea concomitentă de maribavir cu valganciclovir/ganciclovir este contraindicată (vezi pct. 4.3). Maribavir poate antagoniza efectul antiviral al ganciclovirului și valganciclovirului prin inhibarea serin-treonin-kinazei umane CMV UL97, care este necesară pentru activarea/fosforilarea ganciclovirului și valganciclovirului (vezi pct. 4.3 și 5.1).

La concentrații terapeutice, nu sunt așteptate interacțiuni relevante din punct de vedere clinic atunci când maribavir este administrat concomitent cu substraturile CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 și 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; pompa de export a sărurilor biliare (BSEP); proteina polimedicament și de extruziune a toxinelor (MATE)/2K; transportori de anioni organici (OAT)1; transportori de cationi organici (OCT)1 și OCT2; polipeptidul de transport al anionilor organici (OATP)1B1 și OATP1B3, pe baza rezultatelor interacțiunii *in vitro* și clinice (tabelul 1 și pct. 5.2).

Maribavir a acționat ca un inductor al enzimei CYP1A2 *in vitro*. Nu există date clinice disponibile pentru a exclude un risc de interacțiune prin inducerea CYP1A2 *in vivo*. Prin urmare, administrarea concomitentă de maribavir și medicamente care sunt substraturi sensibile CYP1A2, cu indice terapeutic îngust (de exemplu, tizanidină și teofilină) trebuie evitată, din cauza riscului de lipsă a eficacității substraturilor CYP1A2.

Administrarea concomitentă de maribavir a crescut concentrațiile plasmatice ale tacrolimusului (vezi tabelul 1). Atunci când imunosupresoarele tacrolimus, ciclosporină, everolimus sau sirolimus sunt administrate concomitent cu maribavir, trebuie monitorizate frecvent concentrațiile plasmatice ale imunosupresoarelor, pe toată durata tratamentului cu maribavir, în special după inițierea și după întreruperea tratamentului cu maribavir și doza se ajustează, după caz (vezi pct. 4.4 și tabelul 1).

Maribavir a inhibat transportorul P-gp *in vitro*, la concentrații relevante clinic. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de maribavir a crescut concentrațiile plasmatice ale digoxinei (vezi tabelul 1). Prin urmare, maribavir și substraturile sensibile P-gp (de exemplu, digoxina, dabigatran)pt fi administrate concomitent cu prudență. Concentrațiile plasmatice de digoxină trebuie monitorizate și poate fi necesară reducerea dozei de digoxină, după caz (vezi tabelul 1).

Maribavir a inhibat transportorul BCRP *in vitro*, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, este de așteptat ca administrarea concomitentă de maribavir cu substraturi sensibile ale BCRP, cum este rosuvastatina, să crească expunerea la aceste medicamente și să ducă la reacții adverse.

In vitro, maribavir inhibă OAT3, prin urmare, concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OAT3 (de exemplu, ciprofloxacina, imipenem și cilastatină) pot fi crescute.

In vitro, maribavir inhibă MATE1. Nu sunt disponibile date clinice care să indice dacă administrarea concomitentă de maribavir cu substraturi sensibile MATE1 (de exemplu, metformină) poate duce la interacțiuni relevante clinic.

Informații generale

Dacă, din cauza tratamentului cu maribavir, se fac ajustări ale dozelor de medicamente administrate concomitent, dozele trebuie reajustate după terminarea tratamentului cu maribavir. Tabelul 1 prezintă o listă cu interacțiunile medicamentoase stabilite sau potențial semnificative din punct de vedere clinic. Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studii efectuate cu maribavir sau sunt interacțiuni medicamentoase preconizate care pot apărea în cazul utilizării de maribavir (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tabelul 1: Interacțiuni și recomandări de doze în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente.

Medicament în funcție de domeniul terapeutic	Efectul asupra raportului mediei geometrice (interval de încredere de 90%) (mecanism de acțiune posibil)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă cu maribavir
Agenți reducători ai acidității gastrice		
antiacid (suspensie orală de hidroxid de aluminiu și magneziu) (doză unică de 20 ml, doză unică de 100 mg maribavir)	↔ maribavir ASC 0,89 (0,83, 0,96) C _{max} 0,84 (0,75, 0,94)	Nu este necesară ajustarea dozei.
famotidină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↔ maribavir	Nu este necesară ajustarea dozei.
pantoprazol	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↔ maribavir	Nu este necesară ajustarea dozei.
omeprazol	↔ maribavir ↑ raportului concentrației plasmatică omeprazol/5-hidroxiomeprazol 1,71 (1,51, 1,92) la 2 ore după administrarea dozei (inhibare CYP2C19)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antiaritmice		
digoxină (doză unică de 0,5 mg, maribavir 400 mg de două ori pe zi)	↔ digoxină ASC 1,21 (1,10, 1,32) C _{max} 1,25 (1,13, 1,38) (inhibare P-gp)	Se vor lua măsuri de precauție atunci când maribavir și digoxina sunt administrate concomitent. Se monitorizează concentrațiile plasmatică de digoxină. Este posibil să fie necesară reducerea dozei substraturilor sensibile P-gp, precum digoxina, atunci când se administrează concomitent cu maribavir.
Antibiotice		
claritromicină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↑ maribavir (inhibare CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de domeniul terapeutic	Efectul asupra raportului mediei geometrice (interval de încredere de 90%) (mecanism de acțiune posibil)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă cu maribavir
Anticonvulsivante		
carbamazepină fenobarbital fenitoină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↓ maribavir (inducere CYP3A)	O ajustare a dozei de maribavir la 1 200 mg de două ori pe zi este recomandată la administrarea concomitentă cu aceste anticonvulsivante.
Antifungice		
ketoconazol (doză unică de 400 mg, doză unică de 400 mg maribavir)	↑ maribavir ASC 1,53 (1,44, 1,63) C _{max} 1,10 (1,01, 1,19) (inhibare CYP3A și P-gp)	Nu este necesară ajustarea dozei.
voriconazol (200 mg de două ori pe zi, maribavir 400 mg de două ori pe zi)	Așteptat: ↑ maribavir (inhibare CYP3A) ↔ voriconazol ASC 0,93 (0,83, 1,05) C _{max} 1,00 (0,87, 1,15) (inhibare CYP2C19)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antihipertensive		
diltiazem	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↑ maribavir (inhibare CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antimicobacteriene		
rifabutină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↓ maribavir (inducere CYP3A)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de maribavir și rifabutină, din cauza potențialului de scădere a eficacității maribavir.
rifampicină (600 mg o dată pe zi, maribavir 400 mg de două ori pe zi)	↓ maribavir ASC 0,40 (0,36, 0,44) C _{max} 0,61 (0,52, 0,72) C _{min} 0,18 (0,14, 0,25) (inducere CYP3A și CYP1A2)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de maribavir și rifampicină, din cauza potențialului de scădere a eficacității maribavir.
Antitusive		
dextrometorfan (doză unică de 30 mg, maribavir 400 mg de două ori pe zi)	↔ dextrofan ASC 0,97 (0,94, 1,00) C _{max} 0,94 (0,88, 1,01) (inhibare CYP2D6)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Stimulante ale SNC		
Produse pe bază de plante		
sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↓ maribavir (inducere CYP3A)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de maribavir și sunătoare, din cauza potențialului de scădere a eficacității maribavir.

Medicament în funcție de domeniul terapeutic	Efectul asupra raportului mediei geometrice (interval de încredere de 90%) (mecanism de acțiune posibil)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă cu maribavir
Agenți antivirali HIV		
Inhibitori non-nucleozidici de transcriptază inversă		
Efavirenz Etravirină Nevirapină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↓ maribavir (inducere CYP3A)	O ajustare a dozei de maribavir la 1 200 mg de două ori pe zi este recomandată la administrarea concomitentă cu acești inhibitori non-nucleozidici de transcriptază inversă.
Inhibitori nucleozidici de transcriptază inversă		
Tenofovir disoproxil Tenofovir alafenamidă Abacavir Lamivudină Emtricitabină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↔ maribavir ↔ inhibitori nucleozidici de transcriptază inversă	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori de protează		
inhibitori de protează cu ritonavir (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↑ maribavir (inhibare CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori ai transferului catenar al integraziei		
dolutegravir	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori de reductază HMG-CoA		
atorvastatină fluvastatină simvastatină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↑ Inhibitori de reductază HMG-CoA (inhibare BCRP)	Nu este necesară ajustarea dozei.
rosuvastatină ^a	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↑ rosuvastatină (inhibare BCRP)	Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru evenimentele legate de rosuvastatină, în special apariția miopatiei și a rabdomiolizei.
Imunosupresoare		
ciclosporină ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↑ ciclosporină, everolimus, sirolimus (inhibare CYP3A/P-gp)	Se monitorizează frecvent concentrațiile plasmatice de ciclosporină, everolimus și sirolimus, în special după inițierea și după întreruperea tratamentului cu maribavir și se ajustează doza, după caz.
tacrolimus ^a	↑ tacrolimus ASC 1,51 (1,39, 1,65) C _{max} 1,38 (1,20, 1,57) C _{min} 1,57 (1,41, 1,74) (inhibare CYP3A/P-gp)	Se monitorizează frecvent concentrațiile plasmatice de tacrolimus, în special după inițierea și după întreruperea tratamentului cu maribavir și se ajustează doza, după caz.

Medicament în funcție de domeniul terapeutic	Efectul asupra raportului mediei geometrice (interval de încredere de 90%) (mecanism de acțiune posibil)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă cu maribavir
Anticoagulante orale		
warfarină (doză unică de 10 mg, maribavir 400 mg de două ori pe zi)	↔ S-warfarină ASC 1,01 (0,95, 1,07) (inhibare CYP2C9)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Contraceptive orale		
steroidi contraceptivi orali cu acțiune sistemică	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Așteptat: ↔ steroidi contraceptivi orali (inhibare CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Sedative		
midazolam (doză unică de 0,075 mg/kg, maribavir 400 mg de două ori pe zi timp de 7 zile)	↔ midazolam ASC 0,89 (0,79, 1,00) C _{max} 0,82 (0,70, 0,96)	Nu este necesară ajustarea dozei.

↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare

Î = interval de încredere

*ASC_{0-∞} pentru doză unică, ASC₀₋₁₂ pentru o doză zilnică de două ori pe zi.

Observație: tabelul nu este cuprinzător, dar oferă exemple de interacțiuni relevante din punct de vedere clinic.

^a Consultați informațiile de prescriere respective.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea maribavir la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). LIVTENCITY nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Nu este de așteptat ca maribavir să afecteze concentrațiile plasmatice ale steroidilor contraceptivi orali cu acțiune sistemică (vezi pct. 4.5).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă maribavir sau metaboliții acestuia sunt excretați în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu LIVTENCITY.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate la oameni în ceea ce privește LIVTENCITY. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau a performanțelor de reproducere la șobolani într-un studiu combinat de fertilitate și dezvoltare embrionară; cu toate acestea, s-a observat o scădere a vitezei spermatozoizilor în linie dreaptă la doze ≥ 100 mg/kg/zi (care este estimată a fi de < 1 ori expunerea la om la doza maximă recomandată la om [DMRO]). Nu au existat efecte asupra organelor aparatului reproducător, nici la masculi, nici la femele, în studiile nonclinice efectuate la șobolani și maimuțe (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

LIVTENCITY nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiul de fază 3, evenimentele adverse au fost colectate în timpul fazei de tratament și al fazei de monitorizare până în săptămâna 20 a studiului (vezi pct. 5.1). Expunerile medii (DS) pentru LIVTENCITY au fost de 48,6 (13,82) de zile din maximum 60 de zile. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, care au apărut la cel puțin 10% dintre pacienții din grupul de tratament cu LIVTENCITY au fost: tulburări de gust (46%), greață (21%), diaree (19%), vărsături (14%) și oboseală (12%). Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost diareea (2%) și greața, scăderea în greutate, oboseala, creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului imunosupresor și vărsăturile (toate acestea au apărut la < 1%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) sau foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 2: Reacții adverse identificate la LIVTENCITY

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie*
	Frecvente	Cefălee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, vărsături
	Frecvente	Durere abdominală superioară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate
	Frecvente	Apetit alimentar scăzut
Investigații diagnostice	Frecvente	Concentrații plasmatice crescute ale medicamentului imunosupresor administrat concomitent*, greutate scăzută

Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Tulburări de gust

Tulburările de gust (alcătuite din termenii preferați raportați ageuzie, disgeuzie, hipogeuzie și tulburare de gust) au apărut la 46% dintre pacienții tratați cu LIVTENCITY. Aceste evenimente au dus rareori la întreruperea tratamentului cu LIVTENCITY (0,9%) și, pentru majoritatea pacienților, s-au remis în timp ce pacienții au continuat terapia (37%) sau într-o perioadă mediană de 7 zile (estimare Kaplan-Meier, interval de încredere de 95%: 4-8 zile) după întreruperea tratamentului.

Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului imunosupresor administrat concomitent (alcătuit din termenii preferați concentrații plasmatice ale medicamentului imunosupresor administrat concomitent crescute și concentrații plasmatice ale medicamentului administrat concomitent crescute) a apărut la 9% dintre pacienții tratați cu LIVTENCITY. LIVTENCITY are potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale imunosupresoarelor care sunt substraturi ale CYP3A și/sau P-gp, cu intervale terapeutice înguste (incluzând tacrolimus, ciclosporină, sirolimus și everolimus). (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiul 303 s-a produs un supradozaj accidental în cazul utilizării unei singure doze suplimentare la 1 pacient tratat cu LIVTENCITY în ziua 13 (1 200 mg doza zilnică totală). Nu au fost raportate reacții adverse.

În studiul 202, 40 de pacienți au fost expuși la doze de 800 mg de două ori pe zi și 40 de pacienți au fost expuși la doze de 1 200 mg de două ori pe zi, pentru o perioadă medie de aproximativ 90 de zile. În studiul 203, 40 de pacienți au fost expuși la doze de 800 mg de două ori pe zi și 39 de pacienți au fost expuși la doze de 1 200 mg de două ori pe zi, pentru o perioadă de maximum 177 de zile. Nu au existat diferențe apreciable în ceea ce privește profilul de siguranță în niciunul dintre studii, comparativ cu grupul de tratament cu doza de 400 mg de două ori pe zi din studiul 303, în care pacienții au utilizat maribavir timp de maximum 60 de zile.

Nu se cunoaște un antidot specific pentru maribavir. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat cu privire la reacții adverse și să se instituie un tratament simptomatic adecvat. Ca urmare a faptului că maribavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să reducă semnificativ concentrațiile plasmatică de maribavir.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AX10.

Mecanism de acțiune

Maribavir este un inhibitor competitiv al proteinkinazei UL97. Inhibarea UL97 are loc în faza de replicare a ADN-ului viral, inhibând serin-treonin-kinaza UL97 prin inhibarea competitivă a legării ATP la locul de legare la ATP al kinazei, fără a afecta procesul de maturare a concatemerului, abolind fosfotransferaza care inhibă replicarea și maturarea ADN-ului CMV, încapsularea ADN-ului CMV și ieșirea din nucleu a ADN-ului CMV.

Activitate antivirală

Maribavir a inhibat replicarea CMV la om în testele de reducere a randamentului virusului, de hibridizare a ADN-ului și de reducere a plăcii în linia celulară de fibroblaste pulmonare umane (MRC-5), în celule de rinichi embrionar uman (HEK) și în celule de fibroblaste de prepuț uman (MRHF). Valorile EC₅₀ au variat de la 0,03 la 2,2 μm în funcție de linia celulară și de criteriul de evaluare al testului. Activitatea antivirală a maribavirului în culturi celulare a fost, de asemenea, evaluată în raport cu izolatele clinice de CMV. Valorile mediane ale EC₅₀ au fost de 0,1 μm (n = 10, interval 0,03-0,13 μm) și 0,28 μm (n = 10, interval 0,12-0,56 μm) utilizând testele de hibridizare a ADN-ului și, respectiv, de reducere a plăcii. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă în ceea ce privește valorile EC₅₀ pentru cele patru genotipuri ale glicoproteinei B a CMV întâlnite la om (N = 2, 1, 4 și 1 pentru gB1, gB2, gB3 și gB4, respectiv).

Activitate antivirală combinată

Atunci când maribavir a fost testat *in vitro* în asociere cu alți compuși antivirali, s-a observat un antagonism puternic cu ganciclovir.

Nu a fost observat niciun antagonism în cazul asocierii cu cidofovir, foscarnet și letermovir.

Rezistență virală

În cultura celulară

Maribavir nu afectează polimeraza ADN codificată UL54 care, atunci când prezintă anumite mutații, conferă rezistență la ganciclovir/valganciclovir, foscarnet și/sau cidofovir. Pe gena UL97 au fost identificate mutații care conferă rezistență la maribavir: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L și Y617del. Aceste mutații conferă o rezistență care variază de la o creștere de 3,5 ori până la o creștere > 200 de ori a valorilor EC₅₀. Variantele genei UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC și 301311del) au conferit doar o rezistență redusă la maribavir (< creștere de 5 ori în ceea ce privește EC₅₀), în timp ce L335P a conferit o rezistență crescută la maribavir.

În studii clinice

În studiul 202 de fază 2 și studiul 203, care evaluează maribavir la 279 de pacienți cu TCSH sau TOS, datele de genotipare pUL97 după tratament obținute de la 23 din 29 de pacienți la care s-a obținut inițial clearance-ul viremiei și care ulterior au prezentat o infecție recurentă cu CMV în timpul tratamentului cu maribavir au indicat 17 pacienți cu mutațiile T409M sau H411Y și 6 pacienți cu mutația C480F. Printre cei 25 de pacienți care nu au răspuns la terapia cu maribavir > 14 zile, 9 au avut mutațiile T409M sau H411Y, iar 5 pacienți au avut mutația C480F. Genotiparea suplimentară a pUL27 a fost efectuată la 39 de pacienți în studiul 202 și la 43 de pacienți în studiul 203. Singura substituție de aminoacizi asociată cu rezistența în pUL27 care nu a fost detectată la momentul inițial a fost G344D. Analiza fenotipică a recombinanților pUL27 și pUL97 a arătat că mutațiile pUL97 T409M, H411Y și C480F au conferit creșteri de 78, 15 și, respectiv, 224 de ori ale valorii EC₅₀ a maribavir, în comparație cu tulpina de tip sălbatic, în timp ce mutația pUL27 G344D nu a prezentat nicio diferență în ceea ce privește valoarea EC₅₀ a maribavir, în comparație cu tulpina de tip sălbatic.

În cadrul studiului 303 de fază 3, care evaluează maribavir la pacienții cu rezistență fenotipică la valganciclovir/ganciclovir, a fost efectuată analiza secvenței ADN a tuturor regiunilor codificatoare ale pUL97 și pUL27 pe 134 de secvențe împerecheate de la pacienții tratați cu maribavir. La 60 de pacienți au fost depistate substituțiile pUL97 F342Y (de 4,5 ori), T409M (de 78 de ori), H411L/N/Y (de 69, 9 și, respectiv, 12 ori) și/sau C480F (de 224 de ori), care au apărut în timpul tratamentului și au fost asociate cu absența răspunsului (eșec terapeutic la 47 de pacienți, iar la 13 pacienți s-a constatat recidiva). Un pacienți cu substituția pUL27 L193F (sensibilitate la maribavir redusă de 2,6 ori) la momentul inițial nu a îndeplinit criteriul principal de evaluare. În plus, următoarele mutații multiple au fost asociate cu absența răspunsului: F342Y+T409M+H411N (de 78 de ori), C480F+H411L+H411Y (de 224 de ori), F342Y+H411Y (de 56 de ori), T409M+C480F (de 224 de ori) și H411Y+C480F (224 de ori).

Rezistență încrucișată

Rezistența încrucișată între maribavir și ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV) a fost observată în cultura celulară și în studiile clinice. În Studiul 303 de fază 3, un total de 44 de pacienți din brațul de tratament cu maribavir au prezentat substituții asociate rezistenței emergente (RAS) la tratamentul atribuit de investigator (TAI). Dintre aceștia, 24 au prezentat RAS C480F sau F342Y apărut în urma tratamentului, ambele având rezistență încrucișată, atât la ganciclovir/valganciclovir, cât și la maribavir. Dintre acești 24 de pacienți, 1 (4%) a atins criteriul principal de evaluare. Per total, doar opt dintre acești 44 de pacienți au atins criteriul principal de evaluare.

Substituțiile F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L și Y617del asociate rezistenței la pUL97 vGCV/GCV reduc sensibilitatea la maribavir > 4,5 ori. Alte căi de rezistență la vGCV/GCV nu au fost evaluate în ceea ce privește rezistența încrucișată la maribavir. Substituțiile polimerazei ADN pUL54 care conferă rezistență la vGCV/GCV, cidofovir sau foscarnet au rămas sensibile la maribavir.

Substituțiile pUL97 F342Y și C480F sunt substituții asociate rezistenței după tratamentul cu maribavir care conferă o sensibilitate redusă > 1,5 ori la vGCV/GCV, o reducere de un număr de ori care este asociată cu rezistența fenotipică la vGCV/GCV. Nu a fost stabilită semnificația clinică a acestei rezistențe încrucișate la vGCV/GCV pentru aceste substituții. Virusul rezistent la maribavir a rămas sensibil la cidofovir și foscarnet. În plus, nu există rapoarte cu privire la nicio substituție asociată rezistenței la maribavir pUL27 care să fie evaluată pentru rezistența încrucișată la vGCV/GCV, cidofovir sau foscarnet. Având în vedere lipsa substituțiilor asociate rezistenței pentru aceste medicamente care se referă la pUL27, nu se așteaptă rezistență încrucișată pentru substituțiile maribavir pUL27.

Eficacitate clinică

Un studiu de superioritate de fază 3, multicentric, randomizat, deschis, controlat activ (Studiul SHP620-303) a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu LIVTENCITY în comparație cu tratamentul atribuit de Investigator (TAI) la 352 de pacienți cu TCSH și TOS, cu infecții cu CMV, care au fost refractari la tratamentul cu ganciclovir, valganciclovir, foscarnet sau cidofovir, inclusiv infecții cu CMV cu sau fără rezistență confirmată la 1 sau mai multe medicamente anti-CMV. Infecția CMV refractară a fost definită ca eșecul documentat de a obține o scădere > 1 log₁₀ a nivelului de ADN al CMV în sângele integral sau în plasmă după o perioadă de tratament de 14 zile sau mai mult cu ganciclovir administrat intravenos/valganciclovir administrat oral, foscarnet administrat intravenos sau cidofovir administrat intravenos. Această definiție s-a aplicat infecției CMV actuale și medicamentului anti-CMV administrat cel mai recent.

Pacienții au fost stratificați în funcție de tipul de transplant (TCSH sau TOS) și de nivelurile ADN CMV de screening și apoi au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra LIVTENCITY 400 mg de două ori pe zi sau TAI (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet sau cidofovir) pentru o perioadă de tratament de 8 săptămâni și o fază de urmărire de 12 săptămâni.

Vârsta medie a pacienților studiului a fost de 53 de ani, iar majoritatea pacienților au fost de sex masculin (61%), aparțineau rasei cauziene (76%) și nu erau hispanici sau latino-americani (83%), cu distribuții similare între cele două brațe de tratament. Caracteristicile bolii la momentul inițial sunt rezumate în tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Rezumat al caracteristicilor bolii la momentul inițial pentru populația studiată în studiul 303.

Caracteristică^a	TAI (N=117)	LIVTENCITY 400 mg de două ori pe zi (N=235)
Tratament TAI prealabil randomizării, n (%)^b		
Ganciclovir/valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
Tratament TAI ulterior randomizării, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	n/a
Ganciclovir/valganciclovir	56 (48)	n/a
Cidofovir	6 (5)	n/a
Foscarnet + ganciclovir/valganciclovir	7 (6)	n/a
Tip transplant, n (%)		
TCSH	48 (41)	93 (40)
TOS ^c	69 (59)	142 (60)
Rinichi ^d	32 (46)	74 (52)
Plămân ^d	22 (32)	40 (28)
Inimă ^d	9 (13)	14 (10)
Multiplu ^d	5 (7)	5 (4)
Ficat ^d	1 (1)	6 (4)
Pancreas ^d	0	2 (1)
Intestin ^d	0	1 (1)
Categoria de niveluri ADN CMV raportate de laboratorul central, n (%)^e		
Crescută	7 (6)	14 (6)
Intermediară	25 (21)	68 (29)
Redusă	85 (73)	153 (65)
Infecție CMV simptomatică la momentul inițial^f		
Nu	109 (93)	214 (91)
Da ^f	8 (7)	21 (9)
Sindrom CMV (doar TOS), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Boala tisulară invazivă, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = citomegalovirus, ADN = acid dezoxiribonucleic, TCSH = transplant de celule stem hematopoietice, TAI = tratament anti-CMV atribuit de investigator, max = maximum, min = minimum, N = număr de pacienți, TOS = transplant de organe solide.

^a Valoarea inițială a fost definită ca fiind ultima valoare la sau înainte de data primei doze a tratamentului atribuit în cadrul studiului sau data randomizării pentru pacienții care nu au utilizat tratamentul atribuit în cadrul studiului.

^b Procentajele sunt bazate pe numărul de subiecți din setul randomizat din cadrul fiecărei coloane. Cel mai recent medicament anti-CMV, folosit pentru a confirma criteriile de eligibilitate refractară.

^c Cel mai recent transplant.

^d Procentajele sunt bazate pe numărul de pacienți din cadrul categoriei.

^e Încărcătura virală a fost definită pentru analiză în funcție de rezultatele de la momentul inițial ale qPCR de ADN CMV din plasmă, oferite de laboratorul central de specialitate, ca fiind crescută ($\geq 91\ 000$ UI/ml), intermediară ($\geq 9\ 100$ și $< 91\ 000$ UI/ml) și redusă ($< 9\ 100$ UI/ml).

^f Confirmat de Comitetul de evaluare a rezultatelor finale (EAC).

^g Pacienții ar putea avea sindrom CMV și boală tisulară invazivă.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost clearance-ul confirmat al viremiei CMV (concentrația plasmatică de ADN CMV sub limita inferioară de cuantificare ($< \text{LLOQ}$; adică < 137 UI/ml) în săptămâna 8, indiferent dacă oricare dintre tratamentele atribuite în cadrul studiului a fost întrerupt înainte de sfârșitul celor 8 săptămâni de tratament stipulate. Criteriul-cheie secundar de evaluare a fost clearance-ul viremiei CMV și controlul simptomelor infecției CMV în săptămâna 8, cu menținerea acestui efect al tratamentului până în săptămâna 16 a studiului. Controlul simptomelor

infecției cu CMV a fost definit ca fiind remisiunea sau ameliorarea bolii tisulare invazive sau a sindromului CMV la pacienții simptomatici la momentul inițial sau absența unor noi simptome pentru pacienții care erau asimptomatici la momentul inițial.

Pentru criteriul principal de evaluare, LIVTENCITY a fost superior TAI (56% comparativ cu 24%, respectiv, $p < 0,001$). Pentru criteriul-cheie secundar de evaluare, 19% dintre pacienți, comparativ cu 10% au obținut atât clearance-ul viremiei CMV, cât și controlul simptomelor infecției cu CMV în grupul de tratament cu LIVTENCITY și, respectiv, TAI ($p = 0,013$). (Vezi tabelul 4).

Tabelul 4: Analiza criteriilor-cheie principale și secundare de evaluare a eficacității (set randomizat) în studiul 303

	TAI (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg de două ori pe zi (N=235) n (%)
Criteriu principal de evaluare: răspuns cu privire la clearance-ul viremiei CMV în săptămâna 8		
Per total		
Respondenți	28 (24)	131 (56)
Diferența ajustată în proporția de respondenți (interval de încredere de 95%) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
valoare p: ajustată ^a		< 0,001
Criteriu-cheie secundar de evaluare: obținerea clearance-ului viremiei CMV și controlul simptomelor infecției cu CMV^b în săptămâna 8, cu menținere până în săptămâna 16^b		
Per total		
Respondenți	12 (10)	44 (19)
Diferența ajustată în proporția de respondenți (interval de încredere de 95%) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
valoare p: ajustată ^a		0,013

ÎÎ= interval de încredere; CMV = citomegalovirus; TCSH = transplant de celule stem hematopoietice; TAI = tratament anti-CMV atribuit de investigator; N = număr de pacienți; TOS = transplant de organe solide.

^a Abordarea mediei ponderate Cochran-Mantel-Haenszel a fost utilizată pentru diferența ajustată în proporție (maribavir-TAI), intervalul de încredere de 95% corespunzător și valoarea p după ajustarea pentru tipul de transplant și nivelul plasmatic de ADN CMV la momentul inițial.

^b Controlul simptomelor infecției cu CMV a fost definit ca fiind remisiunea sau ameliorarea bolii tisulare invazive sau a sindromului CMV pentru pacienții simptomatici la momentul inițial sau absența unor noi simptome pentru pacienții care erau asimptomatici la momentul inițial.

Efectul tratamentului a fost consecvent pentru subgrupurile diferențiate în funcție de tipul de transplant, grupa de vârstă și prezența sindromului/infecției cu CMV la momentul inițial. Cu toate acestea, LIVTENCITY a fost mai puțin eficient la pacienții cu niveluri crescute de ADN CMV ($\geq 50\,000$ UI/ml) și la pacienții cu absență a rezistenței genotipice (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Procentul de respondenți în cadrul Studiului 303 în funcție de subgrup

	TAI (N=117)		LIVTENCITY 400 mg de două ori pe zi (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Tipul transplantului				
TOS	18/69	26	79/142	56
TCSH	10/48	21	52/93	56
Încărcătura virală inițială de ADN CMV				
Redusă	21/85	25	95/153	62
Intermediară/Crescută	7/32	22	36/82	44
Rezistența genotipică la alte medicamente anti CMV				
Da	14/69	20	76/121	63
Nu	11/34	32	42/96	44
Sindromul/infecția CMV la momentul inițial				
Da	1/8	13	10/21	48
Nu	27/109	25	121/214	57
Grupa de vârstă				
18 - 44 ani	8/32	25	28/55	51
45 - 64 ani	19/69	28	71/126	56
≥ 65 ani	1/16	6	32/54	59

CMV=citomegalovirus, ADN=acid dezoxiribonucleic, TCSH=transplant de celule stem hematopoietice, TOS=transplant de organe solide

Recurență

Criteriul secundar de evaluare a recurenței viremiei CMV a fost raportat la 57% dintre pacienții tratați cu maribavir și la 34% dintre pacienții tratați cu TAI. Dintre aceștia, 18% din grupul de tratament cu maribavir au prezentat recurență a viremiei CMV în timpul tratamentului, comparativ cu 12% din grupul cu TAI. Recurența viremiei CMV în timpul urmăririi a fost observată la 39% dintre pacienții din grupul de tratament cu maribavir și la 22% dintre pacienții din grupul TAI.

Mortalitatea generală: mortalitatea de toate cauzele a fost evaluată pentru întreaga perioadă de studiu. Un procentaj asemănător de subiecți din fiecare grup de tratament a decedat în timpul studiului (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu LIVTENCITY la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Activitatea farmacologică a maribavir se datorează medicamentului-părinte. Farmacocinetica maribavir a fost caracterizată în urma administrării orale la subiecți sănătoși și la pacienți cu transplant. Expunerea la maribavir a crescut în mod aproximativ proporțional cu doza. La subiecți sănătoși, media geometrică a valorilor ASC_{0-t} , C_{max} și C_{min} la starea de echilibru au fost de 101 μg x oră/ml, 16,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ și, respectiv, 2,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$, după administrarea orală a dozelor de 400 mg de maribavir de două ori pe zi.

La pacienții cu transplant, expunerea la maribavir la starea de echilibru după administrarea orală a dozelor de 400 mg de două ori pe zi este furnizată mai jos, pe baza unei analize de farmacocinetice a

populației. Starea de echilibru a fost atinsă în 2 zile, cu un raport de acumulare de 1,47 pentru ASC și 1,37 pentru C_{max} . Variabilitatea intrasubiect (< 22%) și variabilitatea intersubiect (< 37%) a parametrilor farmacocinetici ai maribavir sunt scăzute până la moderate.

Tabelul 6: Proprietăți farmacocinetice ale maribavir la pacienții cu un transplant, bazate pe o analiză farmacocinetică a populației

Parametru MG (% CV)	ASC _{0-tau} μg x oră/ml	C _{max} μg/ml	C _{min} μg/ml
Maribavir 400 mg de două ori pe zi	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
MG: medie geometrică, % CV: coeficient geometric de variație			

Absorbție

Maribavir a fost absorbit rapid, cu concentrații plasmatice maxime care au apărut între 1,0 până la 3,0 ore după administrarea dozei. Expunerea la maribavir nu este afectată de zdrobirea comprimatului, de administrarea comprimatului zdrobit prin tuburi nazogastrice (NG)/orogastrice sau de administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), antagoniști ai receptorilor de histamină H₂ (blocante H₂) sau antiacide.

Efectul alimentelor

La subiecți sănătoși, administrarea orală a unei doze unice de 400 mg de maribavir împreună cu o masă bogată în grăsimi, bogată în calorii, nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere statistic asupra expunerii generale (ASC) și a dus la o scădere cu 28% a C_{max} a maribavir, ceea ce nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic.

Distribuție

Pe baza analizelor farmacocinetice ale populației, se estimează că volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este de 24,9 l.

Legarea *in vitro* a maribavir de proteinele plasmatice umane a fost cu 98,0% peste intervalul de concentrație de 0,05-200 μg/ml. Legarea proteică *ex vivo* a maribavir (98,5%-99,0%) a fost în concordanță cu datele *in vitro*, fără nicio diferență aparentă observată la subiecți sănătoși, la pacienții cu insuficiență hepatică (moderată) sau insuficiență renală (ușoară, moderată sau severă), la pacienții cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau la pacienții cu transplant.

Maribavir poate traversa bariera hematoencefalică la om, dar se așteaptă ca penetrarea la nivelul SNC să fie scăzută, în comparație cu concentrațiile plasmatice (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Datele *in vitro* indică faptul că maribavir este un substrat al glicoproteinei P (P-gp), al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) și al transportatorilor de cationi organici 1 (OCT1). Modificările concentrațiilor plasmatice de maribavir induse de inhibarea P-gp/BCRP/OCT1 nu au fost relevante din punct de vedere clinic.

Metabolizare

Maribavir este eliminat în principal prin metabolizare hepatică prin intermediul CYP3A4 (fracțiunea metabolizată prin calea de metabolizare principală estimată a fi de cel puțin 35%), cu o contribuție secundară din partea CYP1A2 (fracțiune metabolizată estimată la cel mult 25%). Principalul metabolit al maribavir se formează prin N-dealchilarea grupării izopropil și este considerat inactiv din punct de vedere farmacologic. Raportul metabolic pentru acest metabolit major în plasmă a fost de 0,15-0,20. Mai multe enzime UGT, și anume UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 și, posibil, UGT1A9, sunt implicate în glucuronoconjugarea maribavir la om; cu toate acestea, contribuția glucuronoconjugării la eliminarea generală a maribavir este scăzută, pe baza datelor *in vitro*.

Pe baza studiilor *in vitro*, metabolizarea maribavir nu este mediată de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 sau UGT2B15.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și clearance-ul oral ale maribavir sunt estimate la 4,3 ore și, respectiv, 2,67 l/oră, la pacienții cu transplant. După administrarea orală a unei singure doze de [¹⁴C]-maribavir, aproximativ 61% și 14% din radioactivitate a fost recuperată în urină și, respectiv, în materiile fecale, în principal ca metabolit major și inactiv. Excreția urinară a maribavir nemodificat este minimă.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu a fost observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic al insuficienței renale ușoare, moderate sau severe (clearance-ul creatininei măsurat variază între 12 și 70 ml/min) asupra parametrilor farmacocinetici totali ai maribavir după administrarea unei doze unice de 400 mg de maribavir. Diferența în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai maribavir între pacienții cu insuficiență renală ușoară/moderată sau severă și pacienții cu funcție renală normală a fost de < 9%. Deoarece maribavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca maribavir să fie eliminat în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Nu a fost observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic al insuficienței hepatice moderate (Child-Pugh clasa B, scor 7-9) asupra parametrilor farmacocinetici ai maribavir total sau nelegat după administrarea unei doze unice de 200 mg de maribavir. Comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control, ASC și C_{max} au fost cu 26% și, respectiv, 35% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Nu se știe dacă expunerea la maribavir va crește la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstă, sex, rasă, etnie și greutate

Vârsta (18-79 de ani), sexul, rasa (caucazian, negru, asiatic sau altele), etnia (hispanic/latino-american sau non-hispanic/latino-american) și greutatea corporală (de la 36 până la 141 kg) nu au avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii maribavir pe baza analizei farmacocinetice a populației.

Tipuri de transplant

Tipurile de transplant (TCSH comparativ cu TOS) sau între tipurile de TOS (ficat, plămâni, rinichi sau inimă) sau prezența bolii grefă contra gazdă (BGCG) gastrointestinale (GI) nu au un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii maribavir.

5.3 Date preclinice de siguranță

General

La șobolani și maimuțe s-a observat o anemie regenerativă și o hiperplazie a celulelor mucoasei din tractul intestinal, observate în cazul deshidratării, împreună cu observații clinice privind scaunul moale spre lichid și modificări la nivelul electroliților (numai la maimuțe). Nu a fost stabilită o doză la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) la maimuțe iar expunerea a fost de < 100 mg/kg/zi, ceea ce reprezintă aproximativ 0,25 din expunerea la om la doza maximă recomandată la om (DMRO). La șobolani, NOAEL a fost de 25 mg/kg/zi, la valori ale expunerilor de 0,05 la masculi și de 0,1 la femele ori mai mari decât expunerea la om la DMRO.

Maribavir nu a demonstrat fototoxicitate *in vitro*, prin urmare, potențialul de fototoxicitate la om este considerat improbabil.

Maribavir a fost detectat la niveluri scăzute în plexul coroidian al șobolanilor și în creier și LCR la maimuțe (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Carcinogenitate

Nu a fost identificat niciun potențial cancerigen la șobolani la expuneri de până la 100 mg/kg/zi, la valori ale expunerii la masculi și femele de 0,2 și, respectiv, de 0,36 ori mai mari decât expunerea la om la DMRO. La șoarecii masculi, o creștere echivocă a incidenței hemangiomului, a hemangiosarcomului și a hemangiomului/hemangiosarcomului combinat în mai multe țesuturi la 150 mg/kg/zi are o relevanță incertă în ceea ce privește transpunerea acestui risc la riscul pentru om, având în vedere lipsa unui efect la șoarecii femele sau la șobolani după 104 săptămâni de administrare, lipsa efectelor proliferative neoplazice la șoarecii masculi și femele după 13 săptămâni de administrare, pachetul negativ de genotoxicitate și diferența de durată de administrare la om. Nu s-au constatat efecte cancerigene la următoarea doză mai mică de 75 mg/kg/zi, care reprezintă valori ale expunerilor de aproximativ 0,35 la masculi și 0,25 la femele ori mai mari decât expunerea la om la DMRO.

Mutageneză

Maribavir nu a fost mutagen într-un test de mutație bacteriană și nici clastogen în testul micronucleului din măduva osoasă. În testele pe limfom la șoareci, maribavir a demonstrat potențial mutagen în absența activării metabolice, iar rezultatele au fost echivoce în prezența activării metabolice. Per total, importanța dovezilor indică faptul că maribavir nu prezintă potențial genotoxic.

Reproducere

Fertilitatea

În studiul combinat privind fertilitatea și dezvoltarea embriofetală la șobolani, nu au existat efecte ale maribavir asupra fertilității. Cu toate acestea, la șobolani masculi au fost observate scăderi ale vitezei spermatozoizilor în linie dreaptă, la doze ≥ 100 mg/kg/zi (expunere care se estimează a fi mai mică decât expunerea la om la DMRO), dar fără niciun impact asupra fertilității masculine.

Dezvoltarea prenatală și postnatală

Într-un studiu combinat privind fertilitatea și dezvoltarea embriofetală la șobolani, maribavir nu a fost teratogen și nu a avut niciun efect asupra creșterii sau dezvoltării embriofetale la doze de până la 400 mg/kg/zi. La femelele cărora li s-au administrat doze de maribavir maternotoxice s-a observat o scădere a numărului de fete viabili, din cauza creșterii numărului de resorbții timpurii și a pierderilor postimplantare, la toate dozele de maribavir testate. Cea mai mică doză a corespuns cu aproximativ jumătate din expunerea la om la DMRO. În studiul de toxicitate asupra dezvoltării prenatale și postnatale efectuat la șobolani, la doze de maribavir ≥ 150 mg/kg/zi, s-a observat o scădere a ratei de supraviețuire a puilor din cauza îngrijirii materne deficitare și a creșterii reduse a greutatei corporale asociate cu o întârziere a etapelor de dezvoltare (desprinderea pavilionului urechii, deschiderea ochilor și separarea prepuțială). Dezvoltarea postnatală nu a fost afectată la 50 mg/kg/zi. Fertilitatea și performanțele de împerechere ale generației F₁, precum și capacitatea acestora de a menține sarcina și de a da naștere unor pui vii, nu au fost afectate la doze de până la 400 mg/kg/zi.

La iepuri, maribavir nu a fost teratogen la doze de până la 100 mg/kg/zi (aproximativ de 0,45 ori expunerea la om la DMRO).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină (E460(i))
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol (polietilenglicol) (E1521)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Albastru strălucitor FCF lac de aluminiu (UE) (E133)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac de siguranță pentru copii.

Mărimi de ambalaj de 28, 56 sau 112 (2 flacoane a câte 56) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate
maribavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține maribavir 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 de comprimate filmate
56 de comprimate filmate
112 comprimate filmate (2 flacoane a câte 56)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1672/001 28 comprimate filmate
EU/1/22/1672/002 56 comprimate filmate
EU/1/22/1672/003 112 comprimate filmate (2 flacoane a câte 56)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

LIVTENCITY 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate
maribavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține maribavir 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 de comprimate filmate

56 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1672/001 28 de comprimate filmate
EU/1/22/1672/002 56 de comprimate filmate
EU/1/22/1672/003 112 comprimate filmate (2 flacoane a câte 56)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate maribavir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este LIVTENCITY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați LIVTENCITY
3. Cum să luați LIVTENCITY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LIVTENCITY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LIVTENCITY și pentru ce se utilizează

LIVTENCITY este un medicament antiviral care conține substanța activă maribavir.

Este un medicament utilizat în tratamentul adulților care au suferit un transplant de organe sau de măduvă osoasă și au dezvoltat o infecție cu CMV („citomegalovirus”) care nu a dispărut sau a reapărut după administrarea unui alt medicament antiviral.

CMV este un virus pe care o mulțime de persoane îl au dar nu prezintă simptome și, în mod normal, rămâne în organism, fără a provoca vreun rău. Cu toate acestea, dacă sistemul dumneavoastră imunitar este slăbit după ce vi s-a efectuat un transplant de organe sau de măduvă osoasă, este posibil să aveți un risc mai mare de a vă îmbolnăvi din cauza CMV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați LIVTENCITY

Nu luați LIVTENCITY

- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă luați oricare dintre aceste medicamente:
 - ganciclovir (folosit pentru a trata infecția cu CMV)
 - valganciclovir (folosit pentru a trata infecția cu CMV)

Nu trebuie să vi se administreze LIVTENCITY dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra LIVTENCITY.

Atenționări și precauții

Înainte să luați LIVTENCITY, dacă vi se administrează deja un tratament cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus sau everolimus (medicamente pentru prevenirea respingerii transplantului), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să fie necesare analize de sânge suplimentare pentru a verifica concentrațiile din sânge ale acestor medicamente. Concentrațiile crescute ale acestor medicamente pot provoca reacții adverse grave.

Copii și adolescenți

LIVTENCITY nu este destinat administrării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

LIVTENCITY nu a fost testat la această categorie de vârstă.

LIVTENCITY împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. LIVTENCITY poate afecta modul în care acționează alte medicamente, iar alte medicamente pot afecta modul în care acționează LIVTENCITY. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune dacă este sigur să luați LIVTENCITY împreună cu alte medicamente.

Există unele medicamente pe care nu trebuie să le luați împreună cu LIVTENCITY. Vedeți lista de sub „Nu luați LIVTENCITY”.

De asemenea, informați-vă medicul dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă schimbe medicamentele sau să vă modifice doza de medicamente:

- rifabutină, rifampicină – pentru infecții cu tuberculoză (TBC) sau asociate acestora
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un medicament pe bază de plante pentru depresie și probleme de somn
- statine, cum sunt atorvastatină, fluvastatină, rosuvastatină, simvastatină, pravastatină, pitavastatină – pentru colesterol crescut
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină – de regulă, pentru crize sau convulsii (epilepsie)
- efavirenz, etravirină, nevirapină – folosite pentru a trata infecția cu HIV
- antiacid (suspensie orală de hidroxid de aluminiu și magneziu) – pentru arsuri la stomac sau indigestie din cauza excesului de acid gastric
- famotidină – pentru arsuri la stomac sau indigestie din cauza excesului de acid gastric
- digoxină – medicament pentru inimă
- claritromicină – antibiotic
- ketoconazol și voriconazol – pentru infecții fungice
- diltiazem – medicament pentru inimă
- dextrometorfan – medicament împotriva tusei
- warfarină – anticoagulant
- steroizi contraceptivi orali – pentru contracepție
- midazolam – folosit ca sedativ

Puteți să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru o listă cu medicamente care pot interacționa cu LIVTENCITY.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. LIVTENCITY nu este recomandat în timpul sarcinii. Acest medicament nu a fost studiat în timpul sarcinii și nu se știe dacă LIVTENCITY va dăuna copilului dumneavoastră în timpul sarcinii.

Alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Nu este recomandată alăptarea în timp ce luați LIVTENCITY. Nu se știe dacă LIVTENCITY poate trece în laptele matern sau dacă vă poate afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

LIVTENCITY nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

LIVTENCITY conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați LIVTENCITY

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 400 mg de două ori pe zi. Aceasta înseamnă că luați două comprimate de LIVTENCITY 200 mg dimineața și alte două comprimate de 200 mg seara. Puteți lua acest medicament cu sau fără alimente, sub formă de comprimat întreg sau comprimat zdrobit.

Dacă luați mai mult LIVTENCITY decât trebuie

Dacă luați prea mult LIVTENCITY, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați LIVTENCITY

Dacă omiteți o doză, și au mai rămas mai puțin de 3 ore până când trebuie să luați următoarea doză obișnuită, renunțați la doza omisă și reveniți la programul dumneavoastră obișnuit de administrare.

Dacă încetați să luați LIVTENCITY

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați LIVTENCITY fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Administrarea LIVTENCITY conform recomandărilor ar trebui să vă ofere cele mai bune șanse de a elimina infecția cu CMV și/sau boala.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- modificări ale gustului diverselor produse
- greață (senzație de rău)
- diaree
- vărsături (stare de rău)
- oboseală (extenuare)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- concentrații crescute în sânge ale medicamentelor utilizate pentru a preveni respingerea transplantului
- dureri la nivelul stomacului (abdominale)

- pierdere a poftei de mâncare
- dureri de cap
- scădere în greutate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LIVTENCITY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei și a flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LIVTENCITY

- Substanța activă este maribavir. Fiecare comprimat filmat conține maribavir 200 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt
- Nucleu:
- Celuloză microcristalină (E460(i)), amidonglicolat de sodiu (vezi pct. 2), stearat de magneziu (E470b)
- Film:
- Alcool polivinilic (E1203), Macrogol (polietilenglicol) (E1521), dioxid de titan (E171), talc (E553b), albastru strălucitor FCF lac de aluminiu (UE) (E133)

Cum arată LIVTENCITY și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate LIVTENCITY 200 mg sunt convexe, de culoare albastră, de formă ovală, marcate cu „SHP” pe o față și cu „620” pe cealaltă față.

Comprimatele sunt ambalate în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEİD) cu capac de siguranță pentru copii. Flacoanele conțin fie 28, 56 sau 112 (2 flacoane a câte 56) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.