

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

LIVTENCITY 200 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg maribaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Modrá, oválna, konvexná 15,5 mm tableta s označením „SHP“ na jednej strane a „620“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

LIVTENCITY je určený na liečbu cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a/alebo choroby, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam vrátane gancikloviru, valgancikloviru, cidofoviru alebo foskarnetu u dospelých pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) alebo solídnych orgánov (SOT).

Je potrebné zohľadniť oficiálne usmernenie o vhodnom používaní antivirov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu LIVTENCITY má začať lekár so skúsenosťami s manažmentom pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu solídneho orgánu alebo transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka LIVTENCITY je 400 mg (dve 200 mg tablety) dvakrát denne, čo vedie k dennej dávke 800 mg po dobu 8 týždňov. Trvanie liečby môže byť potrebné individualizovať na základe klinických charakteristík každého pacienta.

Súbežné podávanie s induktormi CYP3A

Súbežné podávanie LIVTENCITY so silnými induktormi cytochrómu P450 3A (CYP3A) ako rifampicín, rifabutin alebo ľubovník bodkovaný sa neodporúča z dôvodu možného zníženia účinnosti maribaviru.

Ak je nevyhnutné podávanie stredne silných a silných induktorov Cytochrómu CYP3A (napr. karbamazepín, efavirenz, fenobarbitál, fenytoin) dávka LIVTENCITY by mala byť zvýšená na 1200 mg dva krát denne (pozri časť 4.4, 4.5, 5.2)

Vynechaná dávka

Pacienti majú byť poučení, že ak vynechajú dávku LIVTENCITY a ďalšia dávka sa má užiť počas nasledujúcich 3 hodín, nemajú vynechanú dávku už užiť, ale ďalej pokračujú užitím plánovanej dávky podľa pôvodného dávkovania ako doposiaľ. Pacienti nemajú užiť dvojnásobnú dávku ani užiť viac lieku, ako je predpísaná dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov nad 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania LIVTENCITY. Podávanie LIVTENCITY u pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD), vrátane pacientov na dialýze, nebolo študované. U pacientov na dialýze sa neočakávajú žiadne úpravy dávkovania kvôli vysokej väzbe maribaviru na plazmatické proteíny (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania LIVTENCITY. Podávanie LIVTENCITY u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) nebolo študované. Nie je známe, či sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene významne zvýši expozícia maribaviru. Preto sa pri podávaní LIVTENCITY pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene odporúča opatrnosť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť LIVTENCITY u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

LIVTENCITY je určený len na perorálne použitie a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Filmom obalená tableta sa môže užívať ako celá tableta, rozdrvená tableta alebo rozdrvená tableta cez nazogastrickú alebo orogastrickú sondu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s ganciklovirom alebo valganciklovirom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Virologické zlyhanie počas liečby a relaps po liečbe

Počas liečby LIVTENCITY a po nej môže dôjsť k virologickému zlyhaniu. Virologický relaps sa zvyčajne objavil v priebehu 4 – 8 týždňov po ukončení liečby. Niektoré substitúcie spojené s rezistenciou pUL97 na maribavir spôsobujú skríženú rezistenciu na ganciklovir a valganciklovir. Majú

sa sledovať hladiny DNA CMV a skontrolovať mutácie zodpovedajúce za rezistenciu u pacientov neodpovedajúcich na liečbu. Ak sa zistia mutácie rezistentné na maribavir, liečba sa musí prerušiť.

CMV choroba so zasiahnutím CNS

LIVTENCITY nebol študovaný u pacientov s CMV infekciou CNS. Na základe predklinických údajov sa očakáva nízka penetrácia maribaviru do CNS oproti hladinám v plazme (pozri časti 5.2 a 5.3). Preto sa neočakáva, že LIVTENCITY bude účinný pri liečbe CMV infekcií CNS (napr. meningoencefalitída).

Použitie s imunosupresívami

LIVTENCITY má potenciál zvyšovať koncentrácie imunosupresív, ktoré sú substrátmi pre cytochróm P450 (CYP)3A/P-gp s úzkym terapeutickým rozpätím (vrátane takrolimu, cyklosporínu, sirolimu a everolimu). Plazmatické hladiny týchto imunosupresív sa musia počas liečby LIVTENCITY často sledovať, najmä na začiatku liečby a po prerušení liečby LIVTENCITY a podľa potreby sa majú upraviť dávky (pozri časti 4.5, 4.8 a 5.2).

Riziko nežiaducich reakcií alebo zníženého liečebného účinku kvôli liekovým interakciám

Súbežné používanie LIVTENCITY a určitých liekov môže viesť k známym alebo potenciálne významným liekovým interakciám, z ktorých niektoré môžu viesť k:

- možným klinicky významným nežiaducim reakciám kvôli vyššej expozícii súbežne podávaným liekom,
- zníženému liečebnému účinku LIVTENCITY.

Postup na predchádzanie alebo manažment týchto známych alebo potenciálne významných liekových interakcií vrátane odporúčaní ohľadom dávkovania nájdete v tabuľke 1 (pozri časti 4.3 a 4.5).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na maribavir

Maribavir je primárne metabolizovaný CYP3A. Očakáva sa, že lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, budú ovplyvňovať klírens maribaviru (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie maribaviru a liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A, môže viesť k zvýšeným koncentráciám maribaviru v plazme (pozri časť 5.2). Pri súbežnom podávaní maribaviru s inhibítormi CYP3A sa však nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

Očakáva sa, že súbežné podávanie silných alebo stredných induktorov CYP3A (ako napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín, efavirenz a ľubovník bodkovaný) významne zníži koncentrácie maribaviru v plazme, čo môže viesť k zníženiu jeho účinnosti. Preto sa majú zvážiť alternatívne lieky bez CYP3A indukčného potenciálu. Súbežné podávanie maribaviru so silnými induktormi cytochrómu P450 3A (CYP3A), ako rifampicín, rifabutín alebo ľubovník bodkovaný, sa neodporúča.

Ak sa súbežnému podávaniu maribaviru s inými silnými alebo strednými induktormi CYP3A (napr. karbamazepín, efavirenz, fenobarbitál a fenytoín) nedá vyhnúť, dávka maribaviru sa má zvýšiť na 1 200 mg dvakrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Účinnosť maribaviru na iné lieky

Maribavir je kontraindikovaný s valganciklovírom/ganciklovírom. Maribavir môže byť antagonistom antivírusového účinku gancikloviru a valgancikloviru vďaka inhibícii ľudskej CMV UL97 serínovej/treonínovej kinázy, ktorá je potrebná na aktiváciu/fosforyláciu gancikloviru a valgancikloviru (pozri časti 4.3 a 5.1).

Pri terapeutických koncentráciách sa neočakávajú klinicky relevantné interakcie, keď sa maribavir podáva súbežne so substrátmi CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 a 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; pumpa na export žlčovej soli (BSEP); proteín extrúzie viacerých liečiv a toxínov (MATE)/2K; transportéry organických aniónov (OAT)1; transportéry organických kationov (OCT)1 a OCT2; polypeptid transportujúci organické anióny (OATP)1B1 a OATP1B3 na základe výsledkov *in vitro* a klinických interakcií (tabuľka 1 a časť 5.2).

Maribavir pôsobil *in vitro* ako induktor enzýmu CYP1A2. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje na vylúčenie rizika interakcie prostredníctvom indukcie CYP1A2 *in vivo*. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu maribaviru a liekov, ktoré sú citlivými substrátmi CYP1A2 s úzkym terapeutickým rozpätím (napr. tizanidín a teofylín), kvôli riziku nedostatočnej účinnosti CYP1A2 substrátov.

Súbežné podávanie maribaviru zvýšilo koncentrácie takrolimu v plazme (pozri tabuľku 1). Keď sa s maribavirom súbežne podávajú imunosupresíva takrolimus, cyklosporín, everolimus alebo sirolimus, majú sa často počas liečby maribavirom sledovať hladiny imunosupresív, najmä na začiatku a po ukončení liečby maribavirom a v prípade potreby ich dávku upraviť (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

Maribavir v klinicky relevantných koncentráciách inhiboval prenášač P-gp *in vitro*. V klinickej štúdii súbežné podávanie LIVTENCITY zvýšilo koncentrácie digoxínu v plazme (pozri tabuľku 1). Preto pri súbežnom podávaní LIVTENCITY a senzitivných P-gp substrátov (napr. digoxín, dabigatran) je potrebná opatrnosť. Majú sa sledovať koncentrácie digoxínu v sére a podľa potreby môže byť nutné znížiť dávku digoxínu (pozri tabuľku 1).

Maribavir v klinicky relevantných koncentráciách inhiboval transportér BCRP *in vitro*. Preto sa očakáva, že súbežné podávanie maribaviru so senzitivnými substrátmi BCRP, ako napr. rosuvastatín, zvýši ich expozíciu a bude viesť k nežiaducim účinkom.

Maribavir inhibuje OAT3 *in vitro*. Preto môžu byť zvýšené plazmatické koncentrácie liekov prenášaných OAT3 (napr. ciprofloxacín, imipeném a cilastatín).

Maribavir inhibuje MATE1 *in vitro*. Nie sú k dispozícii klinické údaje ohľadom toho, či môže súbežné podávanie maribaviru so senzitivnými substrátmi MATE1 (napr. metformín) potenciálne viesť ku klinicky relevantným interakciám.

Všeobecné informácie

Ak sa kvôli liečbe maribavirom vykonajú úpravy dávkovania súbežne podávaných liekov, dávky majú byť znova upravené po ukončení liečby maribavirom. Tabuľka 1 uvádza zoznam stanovených alebo potenciálne klinicky významných liekových interakcií. Opísané liekové interakcie sú založené na štúdiách vykonaných s maribavirom alebo ide o predpovedané liekové interakcie, ktoré sa v prípade maribaviru môžu vyskytnúť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 1: Interakcie s inými liekmi a odporúčania týkajúce sa dávkovania

Liek podľa liečebnej oblasti	Účinok na pomer geometrických priemerov (90 % IS) (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčanie berúce do úvahy súbežné podávanie s maribavirom
Kyselinu redukujúce lieky		
antacidá (perorálna suspenzia hydroxidu hlinitého a horečnatého) (20 ml jedna dávka, maribavir 100 mg jedna dávka)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
famotidín	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↔ maribavir	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
pantoprazol	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↔ maribavir	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
omeprazol	↔ maribavir ↑ plazmatický pomer koncentrácií omeprazolu/ 5-hydroxyomeprazolu 1,71 (1,51; 1,92) 2 hodiny po dávke (inhibícia CYP2C19)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
Antiarytmiká		
digoxín (0,5 mg jedna dávka, maribavir 400 mg dvakrát denne)	↔ digoxín AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (inhibícia P-gp)	Pri súbežnom podávaní maribaviru a digoxínu je nutná opatrnosť. Monitorujte koncentrácie digoxínu v sére. Pri súbežnom podávaní s maribavirom môže byť potrebné znížiť dávku senzitívnych P-gp substrátov ako je digoxín.
Antibiotiká		
klaritromycín	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↑ maribavir (inhibícia CYP3A)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
Antikonvulzíva		
karbamazepín fenobarbitál fenytoín	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↓ maribavir (indukcia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní s týmito antikonvulzívami sa odporúča úprava dávkovania maribaviru na 1 200 mg dvakrát denne.
Antimykotiká		
ketokonazol (400 mg jedna dávka, maribavir 400 mg jedna dávka)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (inhibícia CYP3A a P-gp)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
vorikonazol (200 mg dvakrát denne, maribavir 400 mg dvakrát denne)	Očakáva sa: ↑ maribavir (inhibícia CYP3A) ↔ vorikonazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (inhibícia CYP2C19)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.

Liek podľa liečebnej oblasti	Účinok na pomer geometrických priemerov (90 % IS) (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčanie berúce do úvahy súbežné podávanie s maribavirom
Antihypertenzíva		
diltiazem	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↑ maribavir (inhibícia CYP3A)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
Antimykobakteriálne lieky		
rifabutín	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↓ maribavir (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie maribaviru a rifabutínu sa neodporúča kvôli možnosti zníženia účinnosti maribaviru.
rifampicín (600 mg jedenkrát denne, maribavir 400 mg dvakrát denne)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14; 0,25) (indukcia CYP3A a CYP1A2)	Súbežné podávanie maribaviru a rifampicínu sa neodporúča kvôli možnosti zníženia účinnosti maribaviru.
Antitusiká		
dextrometorfán (30 mg jedna dávka, maribavir 400 mg dvakrát denne)	↔ dextroorfán AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (inhibícia CYP2D6)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
Stimulanty CNS		
Bylinné produkty		
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↓ maribavir (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie maribaviru a ľubovníku bodkovaného sa neodporúča kvôli možnosti zníženia účinnosti maribaviru.
Antivirotiká proti HIV		
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy		
efavirenz etravirín nevirapín	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↓ maribavir (indukcia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní s týmito nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy sa odporúča úprava dávkovania maribaviru na 1 200 mg dvakrát denne.
Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy		
tenofovir disoproxil tenofovir alafenamid abacavir lamivudín emtricitabín	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↔ maribavir ↔ nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
Inhibítory proteázy		
ritonavir posilnené inhibítory proteázy (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↑ maribavir (inhibícia CYP3A)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
Inhibítory prenosu integrázového vlákna		
dolutegravir	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.

Liek podľa liečebnej oblasti	Účinok na pomer geometrických priemerov (90 % IS) (pravdepodobný mechanizmus účinku)	Odporúčanie berúce do úvahy súbežné podávanie s maribavirom
Inhibítory reduktázy HMG-CoA		
atorvastatín fluvastatín simvastatín	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↑ inhibítory reduktázy HMG-CoA (inhibícia BCRP)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
rosuvastatín ^a	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↑ rosuvastatín (inhibícia BCRP)	Pacient má byť pozorne sledovaný ohľadom udalostí súvisiacich s rosuvastatínom, najmä ohľadom výskytu myopatie a rabdomyolýzy.
Imunosupresíva		
cyklosporín ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↑ cyklosporín, everolimus, sirolimus (inhibícia CYP3A/P-gp)	Často sledujte hladiny cyklosporínu, everolimu a sirolimu, najmä po začiatku a vysadení maribaviru. Podľa potreby upravte dávkovanie.
takrolimus ^a	↑ takrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41; 1,74) (inhibícia CYP3A/P-gp)	Často sledujte hladiny takrolimu, najmä po začiatku a vysadení maribaviru. Podľa potreby upravte dávkovanie.
Perorálne antikoagulanty		
warfarín (10 mg jedna dávka, maribavir 400 mg dvakrát denne)	↔ S-warfarín AUC 1,01 (0,95; 1,07) (inhibícia CYP2C9)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
Perorálna antikoncepcia		
systémovo pôsobiace perorálne antikoncepčné steroidy	Interakcia nebola študovaná. Očakáva sa: ↔ perorálne antikoncepčné steroidy (inhibícia CYP3A)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.
Sedatíva		
midazolam (0,075 mg/kg jedna dávka, maribavir 400 mg dvakrát denne na 7 dní)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania.

↑ = zvýšenie, ↓ = zníženie, ↔ = žiadna zmena

IS = interval spoľahlivosti

*AUC_{0-∞} pre jednu dávku, AUC₀₋₁₂ pre dávku dvakrát denne.

Poznámka: tabuľka nie je rozsiahla, ale obsahuje príklady klinicky významných interakcií.

^a Pozrite si príslušné informácie ohľadom predpisovania.

Pediatrická populácia

Štúdie liekových interakcií sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití maribaviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). LIVTENCITY sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Neočakáva sa, že by maribavir ovplyvňoval plazmatické koncentrácie systémovo účinkujúcej perorálnej hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Dojčenie

Nie je známe, či sa maribavir alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby LIVTENCITY ukončená.

Fertilita

Nevykonalí sa štúdie fertility s LIVTENCITY u ľudí. U potkanov neboli v kombinovanej štúdii fertility a embryofetálneho vývoja pozorované žiadne účinky na fertilitu ani reprodukčný výkon. Pri dávkach ≥ 100 mg/kg/deň (čo je odhadom < 1 -násobok ľudskej expozície pri odporúčanej dávke u ľudí [RHD]) však bola pozorovaná znížená priama rýchlosť spermií. V predklinických štúdiách u potkanov a opíc sa nevyskytli žiadne účinky na reprodukčné orgány u samcov ani samičiek (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

LIVTENCITY nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce udalosti boli zozbierané počas liečby a nasledujúceho obdobia do 20. týždňa štúdie 3. fázy (pozri časť 5.1). Priemerná expozícia (SD) pre LIVTENCITY bola 48,6 (13,82) dňa. Pacienti liečení LIVTENCITY dostávali liečbu maximálne 60 dní. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie objavujúce sa u aspoň 10 % jedincov v skupine LIVTENCITY boli: porucha chuti (46 %), nevoľnosť (21 %), hnačka (19 %), vracanie (14 %) a únava (12 %). Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli hnačka (2 %) a nevoľnosť, znížená hmotnosť, únava, zvýšená hladina imunosupresív a vracanie (všetky sa vyskytujúce u < 1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov tela a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie identifikované pri LIVTENCITY

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Porucha chuti*
	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nevoľnosť, vracanie
	Časté	Bolesť v hornej časti brucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
	Časté	Znížená chuť do jedla
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina imunosupresív*, znížená hmotnosť

Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Porucha chuti

Porucha chuti (pozostávajúca z hlásených preferovaných termínov ageúzia, dysgeúzia, hypogeúzia a porucha chuti) sa vyskytla u 46 % pacientov liečených LIVTENCITY. Tieto udalosti viedli k vysadeniu LIVTENCITY len zriedkavo (0,9 %) a u väčšiny pacientov odznali aj keď pacienti ostali pri liečbe (37 %) alebo s mediánom 7 dní (Kaplanov-Meierov odhad, 95 % IS: 4 – 8 dní) po vysadení liečby.

Zvýšenie hladiny imunosupresív v plazme

Zvýšenie hladiny imunosupresív (pozostávajúce z preferovaných výrazov zvýšenie hladiny imunosupresív a zvýšenie hladiny liekov) sa vyskytlo u 9 % pacientov liečených LIVTENCITY. LIVTENCITY má potenciál zvyšovať liekové koncentrácie imunosupresív, ktoré sú substrátmi cytochrómu CYP3A a/alebo P-gp s úzkym terapeutickým rozpätím (vrátane takrolimu, cyklosporínu, sirolimu a everolimu) (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdií 303 došlo k náhodnému predávkovaniu o jednu dávku u 1 jedinca/osoby liečeného LIVTENCITY v 13. deň (celková denná dávka 1 200 mg). Neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie.

V štúdií 202 bolo 40 jedincov vystavených dávkam 800 mg dvakrát denne a 40 jedincov dávkam 1 200 mg dvakrát denne po dobu priemerne 90 dní. V štúdií 203 bolo 40 jedincov vystavených dávkam 800 mg dvakrát denne a 39 jedincov dávkam 1 200 mg dvakrát denne po dobu maximálne 177 dní. Ani v jednej štúdií neboli žiadne výrazné rozdiely v bezpečnostnom profile v porovnaní so skupinou vystavenou dávke 400 mg dvakrát denne v štúdií 303, v ktorej jedinci dostávali maribavir maximálne 60 dní.

Neexistuje žiadne známe špecifické antidotum pre maribavir. V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný ohľadom nežiaducich reakcií a podala sa príslušná symptomatická liečba. Kvôli vysokej väzbe maribaviru na proteíny v plazme je nepravdepodobné, že by dialýza významne znižovala koncentrácie maribaviru v plazme.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AX10.

Mechanizmus účinku

Maribavir je kompetitívny inhibítor proteínkinázy UL97. K inhibícii UL97 dochádza vo fáze replikácie vírusovej DNA inhibíciou serínovej/treonínovej kinázy UL97 kompetitívnou inhibíciou väzby ATP na ATP väzbové miesto kinázy bez ovplyvnenia procesu maturácie konkateméru, narušením funkcie fosfotransferázy inhibujúc replikáciu a maturáciu CMV DNA, enkapsidáciu CMV DNA a výstup/uvolnenie CMV DNA z jadra.

Antivirotický účinok

Maribavir inhiboval replikáciu ľudského CMV v testoch redukcie výťažku vírusov, DNA hybridizácie a redukcie plaku v bunkovej línii ľudských fibroblastov (MRC-5), bunkách ľudskej embryonálnej obličky (HEK) a fibroblastoch ľudskej predkožky (MRHF). Hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,03 do 2,2 μM v závislosti od bunkovej línie a koncového ukazovateľa testu. Antivírusová aktivita maribaviru v bunkovej kultúre bola testovaná aj s klinickými izolátmi CMV. Hodnoty mediánu EC_{50} boli v teste DNA hybridizácie 0,1 μM ($n = 10$, rozsah 0,03 – 0,13 μM) a v teste redukcie plaku 0,28 μM ($n = 10$, rozsah 0,12 – 0,56 μM). Nebol pozorovaný žiaden významný rozdiel v hodnotách EC_{50} medzi štyrmi genotypmi glykoproteínu B ľudského CMV ($N = 2, 1, 4$ a 1 pre gB1, gB2, gB3, resp. gB4).

Kombinovaná antivirotická účinnosť

Keď bol maribavir testovaný *in vitro* v kombinácii s inými antivirotikami, pri ganciklovire bol pozorovaný ich silný antagonizmus.

V kombinácii s cidofovirom, foskarnetom a letermovirom nebol pozorovaný žiaden antagonizmus.

Vírusová rezistencia

V bunkovej kultúre

Maribavir neovplyvňuje DNA polymerázu kódovanú UL54, ktorá v prípade určitých mutácií vykazuje rezistenciu voči gancikloviru/valgancikloviru, foskarnetu a/alebo cidofoviru. Mutácie zodpovedajúce za rezistenciu voči maribaviru boli identifikované na géne UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L a Y617del. Tieto mutácie spôsobujú rezistenciu v rozsahu od 3,5-násobného do > 200-násobného zvýšenia hodnôt EC_{50} . Varianty génu UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC a 301-311del) spôsobujú len miernu rezistenciu voči maribaviru (< 5-násobné zvýšenie EC_{50}), pričom L335P spôsobuje vysokú rezistenciu voči maribaviru.

V klinických štúdiách

V štúdiách 2. fázy 202 a 203, ktoré hodnotili maribavir u 279 príjemcov HSCT alebo SOT, údaje z genotypizácie pUL97 po liečbe maribavirom ukázali mutáciu u 23 z 29 pacientov. Títo pacienti najprv dosiahli klírens virémie a neskôr sa u nich objavila rekurentná CMV infekcia počas liečby maribavirom. U 17 pacientov to bola mutácia T409M alebo H411Y a u 6 pacientov mutácia C480F. Z 25 pacientov, ktorí neodpovedali na > 14-dňovú liečbu maribavirom, malo 9 mutácie T409M alebo H411Y a 5 pacientov malo mutáciu C480F. U 39 pacientov v štúdii 202 a 43 pacientov v štúdii 203 sa vykonala doplnková genotypizácia pUL27. Jediná s rezistenciou súvisiaca substitúcia aminokyselín v pUL27, ktorá nebola detegovaná na začiatku, bola G344D. Fenotypová analýza rekombinantov pUL27 a pUL97 ukázala, že mutácie pUL97 T409M, H411Y a C480F viedli k 78-násobnému, 15-násobnému, resp. 224-násobnému zvýšeniu EC_{50} maribaviru oproti kmeňu divokého typu, pričom mutácia pUL27 G344D nevykazovala žiaden rozdiel EC_{50} maribaviru oproti kmeňu divokého typu.

V štúdii 303 3. fázy, ktorá hodnotila maribavir u pacientov s fenotypovou rezistenciou voči valgancikloviru/gancikloviru, sa vykonala sekvenčná analýza DNA celých kódujúcich oblastí pUL97 a pUL27 134 párových sekvencií od pacientov liečených maribavirom. Substitúcie pUL97 vznikajúce pri liečbe, F342Y (4,5-násobok), T409M (78-násobok), H411L/N/Y (69-, 9- a 12-násobok) a/alebo C480F (224-násobok) boli zistené u 60 jedincov a súviseli s nereagovaním na liečbu (47 jedincov zlyhalo počas liečby a 13 jedincov malo relaps). Jeden pacient so substitúciou pUL27 L193F (2,6-násobne znížená citlivosť voči maribaviru) na začiatku liečby nedosiahol primárny koncový ukazovateľ. Okrem toho boli s nereagovaním na liečbu spojené nasledujúce mnohopočetné mutácie:- F342Y+T409M+H411N (78-násobok), C480F+H411L+H411Y (224-násobok), F342Y+H411Y (56-násobok), T409M+C480F (224-násobok), H411Y+C480F (224-násobok), H411N+C480F (224-násobok) a T409M+H411Y (78-násobok).

Skrížená rezistencia

Skrížená rezistencia bola pozorovaná medzi maribavirom a ganciklovirom/valganciklovirom (vGCV/GCV) v bunkovej kultúre a klinických štúdiách. V štúdií 303 3. fázy malo celkovo 46 pacientov v ramene s maribavirom liečbou vyvolané substitúcie spojené s rezistenciou (RAS) na liečbu priradenú skúšajúcim lekárom (IAT). Z nich 24 malo liečbou vyvolanú C480F alebo F342Y RAS, obe sú skrížene rezistentné na ganciklovir/valganciklovir aj maribavir. Z týchto 24 pacientov 1 pacient (4 %) dosiahol primárny cieľový ukazovateľ. Celkovo len deväť z týchto 46 pacientov dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ. Substitúcie pUL97 súvisiace s rezistenciou voči vGCV/GCV F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L a Y617del znižujú citlivosť voči maribaviru > 4,5-násobne. Iné dráhy rezistencie voči vGCV/GCV neboli hodnotené z hľadiska skríženej rezistencie na maribavir. Substitúcie pUL54 DNA polymerázy vedúce k rezistencii voči vGCV/GCV, cidofoviru alebo foskarnetu zostali citlivé na maribaviru.

Substitúcie pUL97 F342Y a C480F sú substitúcie súvisiace s rezistenciou vyvolané liečbou maribavirom, ktoré spôsobujú > 1,5-násobné zníženie citlivosti na vGCV/GCV a sú spojené s fenotypovou rezistenciou voči vGCV/GCV. Klinický význam tejto skríženej rezistencie na vGCV/GCV pri týchto substitúciách nebol stanovený. Vírus rezistentný voči maribaviru zostal citlivý voči cidofoviru a foskarnetu. Okrem toho neboli hlásené žiadne substitúcie pUL27 súvisiace s rezistenciou na maribavir hodnotené z hľadiska skríženej rezistencie voči vGCV/GCV, cidofoviru alebo foskarnetu. Vychádzajúc z nedostatku substitúcií spojených s rezistenciou pUL27 na tieto lieky sa neočakáva skrížená rezistencia na maribavir pre substitúcie pUL27.

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť liečby LIVTENCITY v porovnaní s liečbou priradenou skúšajúcim lekárom (IAT) u 352 príjemcov HSCT a SOT s CMV infekciami, ktorí boli refraktérni voči liečbe ganciklovirom, valganciklovirom, foskarnetom alebo cidofovirom, vrátane infekcií CMV s potvrdenou rezistenciou voči 1 alebo viacerým liekom proti CMV alebo bez nej, hodnotila multicentrická, randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia nadradenosti 3. fázy (štúdia SHP620-303). Rezistentná CMV infekcia bola definovaná ako zdokumentované zlyhanie pri dosahovaní > 1 log₁₀ zníženia hladiny CMV DNA v plnej krvi alebo plazme po 14-dňovej alebo dlhšej liečbe intravenóznym ganciklovirom/perorálnym valganciklovirom, intravenóznym foskarnetom alebo intravenóznym cidofovirom. Táto definícia sa vzťahovala na súčasnú CMV infekciu a najaktuálnejšie podávaný liek proti CMV.

Pacienti boli stratifikovaní podľa typu transplantácie (HSCT alebo SOT) a hladín CMV DNA pri skríningu. Potom boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na liečbu LIVTENCITY 400 mg dvakrát denne alebo IAT (ganciklovir, valganciklovir, foskarnet alebo cidofovir) počas 8-týždňového liečebného obdobia a 12-týždňovej sledovacej fázy.

Priemerný vek účastníkov v štúdií bol 53 rokov a väčšina účastníkov boli muži (61 %), belosi (76 %) a nehispanci alebo latinoameričania (83 %) s podobnými rozdelením v oboch ramenách liečby. Základné charakteristiky sú zhrnuté v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3: Súhrn základných charakteristík ochorenia študovanej populácie v štúdiu 303

Charakteristika ^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg dvakrát denne (N = 235)
IAT liečba pred randomizáciou, n (%)^b		
Ganciklovir/valganciklovir	98 (84)	204 (87)
Foskarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT liečba po randomizácii, n (%)		
Foskarnet	47 (41)	nedostupné
Ganciklovir/valganciklovir	56 (48)	nedostupné
Cidofovir	6 (5)	nedostupné
Foskarnet + ganciklovir/valganciklovir	7 (6)	nedostupné
Typ transplantátu, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Oblička ^d	32 (46)	74 (52)
Plúca ^d	22 (32)	40 (28)
Srdce ^d	9 (13)	14 (10)
Viacere ^d	5 (7)	5 (4)
Pečeň ^d	1 (1)	6 (4)
Pankreas ^d	0	2 (1)
Črevo ^d	0	1 (1)
Kategória hladín CMV DNA podľa hlásenia centrálného laboratória, n (%)^e		
Vysoké	7 (6)	14 (6)
Stredné	25 (21)	68 (29)
Nízke	85 (73)	153 (65)
Počiatočná symptomatická CMV infekcia^f		
Nie	109 (93)	214 (91)
Áno ^f	8 (7)	21 (9)
CMV syndróm (len SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Tkanivové invazívne ochorenie, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = cytomegalovírus, DNA = deoxyribonukleová kyselina, HSCT = transplantácia hematopoetických kmeňových buniek, IAT = anti-CMV liečba priradená skúšajúcim, max = maximum, min = minimum, N = počet pacientov, SOT = transplantácia solídnych orgánov.

^a Počiatočná hodnota bola definovaná ako posledná hodnota pri prvej dávke v štúdiu priradenej liečby alebo pred ňou, alebo dátum randomizácie u pacientov, ktorí nedostávali v štúdiu priradenú liečbu.

^b Percentuálne podiely sú založené na počte účastníkov v randomizovanom súbore v každom zo stĺpcov. Posledný liek proti CMV používaný na potvrdenie kritéria vhodnosti pri rezistencii.

^c Posledný transplantovaný orgán.

^d Percentuálne hodnoty sú založené na počte pacientov v každej z kategórií.

^e Vírusová nálož bola pre analýzu definovaná podľa výsledkov hladín CMV DNA v plazme pomocou qPCR podľa centrálného špecializovaného laboratória na počiatku ako vysoká ($\geq 91\,000$ IU/ml), stredná ($\geq 9\,100$ a $< 91\,000$ IU/ml) a nízka ($< 9\,100$ IU/ml).

^f Potvrdené komisiou posudzujúcou koncové ukazovatele (EAC).

^g Pacienti mohli mať CMV syndróm a tkanivové invazívne ochorenie.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol potvrdený klírens virémie CMV (koncentrácia CMV DNA v plazme) pod dolným limitom kvantifikácie ($< \text{LLOQ}$, t. j. < 137 IU/ml) v 8. týždni bez ohľadu na to, či bola niektorá v štúdiu priradená liečba vysadená pred koncom dohodnutého 8-týždňového obdobia liečby. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli klírens CMV virémie a kontrola príznakov CMV infekcie v 8. týždni s udrzaním tohto liečebného účinku až do 16. týždňa štúdie. Kontrola príznakov CMV infekcie bola definovaná ako vyličenie alebo zlepšenie

tkanivového invazívneho ochorenia alebo CMV syndrómu u na začiatku symptomatických pacientov, alebo sa neobjavili žiadne nové príznaky u pacientov, ktorí boli na začiatku asymptomatickí.

Pri primárnom koncovom ukazovateli bol LIVTENCITY lepší v porovnaní s IAT (56 % oproti 24 %, $p < 0,001$). Pri kľúčovom sekundárnom koncovom ukazovateli sa dosiahol klírens CMV virémie a kontrola príznakov CMV infekcie u 19 % oproti 10 % v skupine LIVTENCITY, resp. IAT ($p = 0,013$) (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Analýza primárnych a sekundárnych kľúčových koncových ukazovateľov účinnosti (randomizovaný súbor) v štúdií 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg dvakrát denne (N = 235) n (%)
Primárny koncový ukazovateľ: Klírens CMV virémie ako odpoveď v 8. týždni		
Celkom		
Respondéri	28 (24)	131 (56)
Prispôsobený rozdiel medzi podielom respondérov (95 % IS) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-hodnota: prispôsobená ^a		< 0,001
Kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ: Dosiahnutie klírensu CMV virémie a kontrola príznakov infekcie CMV^b v 8. týždni s udržaním do 16. týždňa^b		
Celkom		
Respondéri	12 (10)	44 (19)
Prispôsobený rozdiel medzi podielom respondérov (95 % IS) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-hodnota: prispôsobená ^a		0,013

CMV = cytomegalovírus, HSCT = transplantácia hematopoetických kmeňových buniek, IAT = liečba proti CMV, priradená skúšajúcim, IS = interval spoľahlivosti, N = počet pacientov, SOT = transplantácia solídnych orgánov.

^a Cochranov-Mantelov-Haenszelov vážený priemer bol použitý na výpočet prispôsobeného rozdielu v podieloch (maribavir-IAT), príslušného 95 % IS a p-hodnoty po prispôbení pre typ transplantátu a počiatočnú koncentráciu CMV DNA v plazme.

^b Kontrola príznakov CMV infekcie bola definovaná ako vyliečenie alebo zlepšenie tkanivového invazívneho ochorenia alebo CMV syndrómu na začiatku u symptomatických pacientov, alebo sa neobjavili žiadne nové príznaky u pacientov, ktorí boli na začiatku asymptomatickí.

Účinok liečby bol konzistentný v rámci typu transplantácie, vekovej skupiny a prítomnosti CMV syndrómu/ochorenia na začiatku liečby. Liečba LIVTENCITY však bola menej účinná u účastníkov so zvýšenými hladinami DNA CMV ($\geq 50\,000$ IU/ml) a pacientov bez genotypovej rezistencie (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Percentuálny podiel respondérov v štúdiu 303 podľa podskupiny

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg dvakrát denne (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Typ transplantácie				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Počiatočná vírusová nálož DNA CMV				
Nízka	21/85	25	95/153	62
Stredná/vysoká	7/32	22	36/82	44
Genotypová rezistencia voči iným anti-CMV liekom				
Áno	15/70	21	76/121	63
Nie	10/33	30	42/96	44
CMV syndróm/ochorenie na začiatku				
Áno	1/8	13	10/21	48
Nie	27/109	25	121/214	57
Veková skupina				
18 až 44 rokov	8/32	25	28/55	51
45 až 64 rokov	19/69	28	71/126	56
≥ 65 rokov	1/16	6	32/54	59

CMV = cytomegalovírus, DNA = deoxyribonukleová kyselina, HSCT = transplantácia hematopoetických kmeňových buniek, SOT = transplantácia solídnych orgánov

Rekurencia

Sekundárny koncový ukazovateľ, rekurencia virémie CMV, bol hlásený u 57 % pacientov liečených maribavirom a u 34 % pacientov liečených IAT. Z týchto malo rekurenciu virémie CMV počas podávania liečby 18 % v skupine s maribavirom v porovnaní s 12 % v skupine IAT. Rekurencia virémie CMV počas sledovania bola pozorovaná u 39 % pacientov v skupine s maribavirom a u 22 % pacientov v skupine IAT.

Celková mortalita: Mortalita zo všetkých príčin bola hodnotená pre celé obdobie štúdie. Počas štúdie zomrelo v každej liečebnej skupine podobné percento jedincov (maribavir: 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s LIVTENCITY v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu cytomegalovírusovej infekcie (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakologická aktivita maribaviru je odvodená od materského lieku. Farmakokinetika maribaviru bola charakterizovaná po perorálnom podaní zdravým jedincom a pacientom po transplantácii. Expozícia maribaviru sa zvyšovala približne úmerne voči dávke. U zdravých jedincov boli po podaní perorálnej dávky maribaviru 400 mg dvakrát denne geometrické priemerné hodnoty AUC_{0-t} , C_{max} a C_{trough} v ustálenom stave 101 $\mu g \cdot h/ml$, 16,4 $\mu g/ml$ a 2,89 $\mu g/ml$.

U príjemcov transplantátov sú expozície maribaviru v ustálenom stave po perorálnom podaní dávok 400 mg dvakrát denne na základe populačnej farmakokinetickej analýzy uvedené nižšie. Ustálený stav bol dosiahnutý za 2 dni s akumulárnym pomerom 1,47 pre AUC a 1,37 pre C_{max} . Vnútroindividuálna variabilita (< 22 %) a interindividuálna variabilita (< 37 %) vo farmakokinetických parametroch maribaviru sú nízke až stredné.

Tabuľka 6: Farmakokinetické vlastnosti maribaviru u príjemcov transplantátov založené na populačnej farmakokinetickej analýze

Parameter GM (% VK)	AUC _{0-τ} $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C _{max} $\mu\text{g}/\text{ml}$	C _{trough} $\mu\text{g}/\text{ml}$
Maribavir 400 mg dvakrát denne	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
GM: geometrický priemer, % VK: geometrický variačný koeficient			

Absorpcia

Maribavir bol rýchlo absorbovaný s maximálnymi koncentráciami v plazme objavujúcimi sa 1,0 až 3,0 h po dávke. Expozícia maribaviru nie je ovplyvnená rozdrvením tablety, podávaním rozdrvenej tablety cez nazogastrickú (NG)/orogastrickú sondu ani súbežným podávaním s inhibítormi protónovej pumpy (PPI), antagonistami histamínového receptora H₂ (blokátory H₂) alebo antacidami.

Účinok jedla

U zdravých jedincov neviedlo perorálne podanie jednorazovej 400 mg dávky maribaviru s jedlom s vysokým obsahom tuku a vysokým obsahom kalórií k žiadnej významnej zmene v celkovej expozícii (AUC) a 28 % zníženiu C_{max} maribaviru, čo sa nepovažovalo za klinicky významné.

Distribúcia

Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave odhaduje na 24,9 l.

In vitro väzba maribaviru na proteíny ľudskej plazmy bola 98,0 % v celom rozsahu koncentrácií 0,05 – 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. *Ex vivo* väzba maribaviru na proteíny (98,5 % – 99,0 %) bola konzistentná s údajmi *in vitro* bez zjavného rozdielu pozorovaného medzi zdravými účastníkmi, účastníkmi s poruchou funkcie pečene (stredne závažnou) alebo obličiek (miernou, stredne závažnou alebo závažnou), pacientmi s vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo pacientmi po transplantácii.

Maribavir môže u ľudí prechádzať hematoencefalickou bariérou, ale predpokladá, že prienik do CNS bude nízky v porovnaní s plazmatickými hladinami (pozri časti 4.4 a 5.3).

Údaje *in vitro* údaje naznačujú, že maribavir je substrátom P-glykoproteínového prenášača (P-gp), prenášača proteínu rezistencie na rakovinu prsníka (BCRP) a prenášača organických katiónov 1 (OCT1). Zmeny koncentrácie maribaviru v plazme v dôsledku inhibície P-gp/BCRP/OCT1 neboli klinicky významné.

Biotransformácia

Maribavir je primárne eliminovaný pečeňovým metabolizmom cez CYP3A4 (metabolizovaná frakcia primárnej metabolickej dráhy je odhadovaná na min. 35 %) so sekundárnym príspevkom CYP1A2 (metabolizovaná frakcia je odhadovaná na max. 25 %). Hlavný metabolit maribaviru je vytvorený N-dealkyláciou izopropylového podielu a považuje sa za farmakologicky neaktívny. Metabolický pomer tohto hlavného metabolitu v plazme je 0,15 – 0,20. Na glukuronidácii maribaviru u ľudí sa podieľajú viaceré enzýmy UGT, konkrétne UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 a možno UGT1A9. Podiel glukuronidácie k celkovému klírensu maribaviru je však podľa údajov *in vitro* nízky.

Na základe štúdií *in vitro* nie je metabolizmus maribaviru sprostredkovaný CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 ani UGT2B15.

Eliminácia

Eliminačný polčas a perorálny klírens maribaviru sa u pacientov po transplantácii odhaduje na 4,3 hodiny, resp. 2,67 l/h. Po jednorazovom perorálnom podaní [¹⁴C]-maribaviru sa približne 61 %

rádioaktivity zistilo v moči a 14 % v stolici, v uvedenom poradí, predovšetkým ako hlavný a neaktívny metabolit. Vylučovanie nezmeneného maribaviru močom je minimálne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nebol pozorovaný žiaden klinicky významný účinok miernej, stredne závažnej ani závažnej poruchy funkcie obličiek (nameraný klírens kreatinínu v rozsahu od 12 do 70 ml/min) na celkové farmakokinetické parametre maribaviru po jednej 400 mg dávke maribaviru. Rozdiel vo farmakokinetických parametroch maribaviru medzi jedincami s miernou/stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek a jedincami s normálnou funkciou obličiek bol < 9 %. Keďže sa maribavir vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny, je nepravdepodobné, že by bol maribavir významne odstraňovaný počas hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy.

Porucha funkcie pečene

Nebol pozorovaný žiaden klinicky významný účinok stredne závažnej poruchy funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha, skóre 7 – 9) na farmakokinetické parametre celkového ani neviazaného maribaviru po podaní jednej 200 mg dávky maribaviru. V porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami boli AUC a C_{max} o 26 %, resp. 35 % vyššie u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Nie je známe, či sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene zvýši expozícia maribaviru.

Vek, pohlavie, rasa, etnická príslušnosť a hmotnosť

Vek (18 – 79 rokov), pohlavie, rasa (belosi, černosi, aziati alebo iní), etnická príslušnosť (hispanci/latinoameričania alebo nehispanci/nelatioameričania) ani telesná hmotnosť (36 až 141 kg) nemali na základe populačnej farmakokinetickej analýzy klinicky významný vplyv na farmakokinetiku maribaviru.

Typy transplantácie

Typy transplantácie (HSCT vs. SOT) alebo rôzne SOT (pečeň, pľúca, oblička alebo srdce) alebo prítomnosť gastrointestinálneho (GI) štepu oproti hostiteľskému ochoreniu (GvHD) nemali klinicky významný vplyv na farmakokinetiku maribaviru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecné

U potkanov a opíc boli pozorované regeneratívna anémia a hyperplázia slizničných buniek v intestinálnom trakte spojené s dehydratáciou spolu s klinickými nálezmi mäkkej až tekutej stolice a zmeny elektrolytov (len u opíc). Hladina bez žiadnych pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) nebola u opíc stanovená a bola < 100 mg/kg/deň, čo je približne 0,25 expozície u ľudí pri odporúčanej dávke pre ľudí (RHD). U potkanov bola NOAEL 25 mg/kg/deň, kedy bola expozícia u samcov 0,05- a u samic 0,1-násobkom expozície u ľudí pri RHD.

Maribavir nepreukazoval fototoxicitu *in vitro*. Preto je potenciál pre fototoxicitu u ľudí považovaný za nepravdepodobný.

Maribavir bol v nízkych hladinách detegovaný v plexus chorioideus u potkanov a v mozgu a likvore u opíc (pozri časti 4.4 a 5.2).

Karcinogenéza

U potkanov nebol pozorovaný žiaden karcinogénny potenciál až do 100 mg/kg/deň, kedy bola expozícia u samcov 0,2- a samíc 0,36-násobkom expozície u ľudí pri RHD. U myších samcov bolo nejasné zvýšenie incidencie hemangiómu, hemangiosarkómu a kombinácie hemangiómu/hemangiosarkómu vo viacerých tkanivách pri 150 mg/kg/deň, ktorého význam nie je jasný, čo sa týka prenosu na riziko u ľudí vychádzajúc z chýbania tohto účinku u myších samíc alebo potkanov po 104 týždňoch podávania, chýbania neoplastických proliferatívnych účinkov u myších samcov a samíc po 13 týždňoch podávania, negatívny genotoxický set a rozdiel v trvaní podávania u ľudí. Neboli zistené žiadne karcinogénne nálezy pri najbližšej nižšej dávke 75 mg/kg/deň, čo je u samcov približne 0,35-násobok a u samíc približne 0,25-násobok expozície u ľudí pri RHD.

Mutagenéza

Maribavir nebol mutagénny v teste bakteriálnych mutácií ani klastogénny v mikronukleárnom teste kostnej drene. V testoch myších lymfómov maribavir preukázal mutagénny potenciál v neprítomnosti metabolickej aktivácie. V prítomnosti metabolickej aktivácie boli výsledky nejasné. Celkovo váha dôkazov naznačuje, že maribavir nevykazuje genotoxický potenciál.

Reprodukcia

Fertilita

V kombinovanej štúdii fertility a embryofetálneho vývoja u potkanov neboli pozorované žiadne účinky maribaviru na fertilitu. U samcov potkanov však klesá priama rýchlosť spermií pri dávkach ≥ 100 mg/kg/deň (čo sa odhaduje na menej ako je expozícia u ľudí pri RHD), ale bez akéhokoľvek účinku na samčiu fertilitu.

Prenatálny a postnatálny vývoj

V kombinovanej štúdii fertility a embryofetálneho vývoja u potkanov maribavir nebol teratogénny a nemal žiadny vplyv na embryofetálny rast ani vývoj v dávkach až do 400 mg/kg/deň. Pokles počtu životoschopných plodov kvôli zvýšeniu skoršej resorpcie a postimplantačných strát bol pozorovaný u samíc pri všetkých testovaných dávkach maribaviru, ktoré boli toxické pre matku. Najnižšia dávka zodpovedala približne polovici ľudskej expozície pri RHD. V štúdii prenatálnej a postnatálnej vývojovej toxicity vykonanej na potkanoch sa pri dávkach maribaviru ≥ 150 mg pozorovalo znížené prežívanie mláďat v dôsledku nedostatočnej starostlivosti o matku a znížený prírastok telesnej hmotnosti spojený s oneskorením vývojových míľnikov (odlúčenie ušnice, otvorenie očí a oddelenie predkožky). /kg/deň. Postnatálny vývoj nebol pri dávke 50 mg/kg/deň ovplyvnený. Fertilita a výkon pri párení generácie F₁ a jej schopnosť udržať graviditu a porodiť živé potomstvo neboli ovplyvnené až do dávky 400 mg/kg/deň.

U králikov nebol maribavir teratogénny v dávkach až do 100 mg/kg/deň (približne 0,45-násobok expozície u ľudí pri RHD).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460(i))
karboxymetylškrob, sodná soľ
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
makrogol (polyetylénglykol) (E1521)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
brilantná modrá FCF (EÚ) (E133)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom.

Veľkosti balenia: 28, 56 alebo 112 (2 fľaštičky po 56) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. november 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- kedykoľvek v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

LIVTENCITY 200 mg filmom obalené tablety
maribavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg maribaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

112 filmom obalených tabliet (2 fľaštičky po 56)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1672/001 28 filmom obalených tabliet
EU/1/22/1672/002 56 filmom obalených tabliet
EU/1/22/1672/003 112 filmom obalených tabliet (2 fľaštičky po 56)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

LIVTENCITY

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

LIVTENCITY 200 mg filmom obalené tablety
maribavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg maribaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1672/001 28 filmom obalených tabliet
EU/1/22/1672/002 56 filmom obalených tabliet
EU/1/22/1672/003 112 filmom obalených tabliet (2 fľaštičky po 56)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

LIVTENCITY 200 mg filmom obalené tablety maribavir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je LIVTENCITY a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete LIVTENCITY
3. Ako užívať LIVTENCITY
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LIVTENCITY
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je LIVTENCITY a na čo sa používa

LIVTENCITY je antivirotikum obsahujúce liečivo maribavir.

Je to liek na liečbu dospelých, ktorí podstúpili transplantáciu solídneho orgánu alebo kostnej drene a vyskytla sa u nich CMV (cytomegalovírusová) infekcia, ktorá po užívaní iných antivirov neustúpila alebo sa znovu vrátila.

CMV je vírus, ktorý má bez príznakov v tele veľa ľudí a normálne zostáva v tele bez toho, aby spôsoboval nejaké ťažkosti. Ak je však váš imunitný systém oslabený po transplantácii orgánu alebo kostnej drene, môžete mať zvýšené riziko ochorenia CMV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete LIVTENCITY

Neužívajte LIVTENCITY

- ak ste alergický na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak užívate niektoré z týchto liekov:
 - o ganciklovir (používaný na manažment CMV infekcie),
 - o valganciklovir (používaný na manažment CMV infekcie).

Ak sa na vás vzťahuje niečo z vyššie uvedeného, nesmiete užívať LIVTENCITY. Ak si nie ste ničím istý, predtým, ako začnete užívať LIVTENCITY, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať LIVTENCITY, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak už užívate cyklosporín, takrolimus, sirolimus alebo everolimus (lieky na prevenciu odmietnutia transplantátu). Na kontrolu hladín týchto liekov v krvi môžu byť potrebné ďalšie krvné testy. Vysoké hladiny týchto liekov môžu spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Deti a dospievajúci

LIVTENCITY nie je určený na používanie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Je to z toho dôvodu, že LIVTENCITY nebol testovaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a LIVTENCITY

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to kvôli tomu, že LIVTENCITY môže ovplyvňovať spôsob, akým fungujú iné lieky, a iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob, akým funguje LIVTENCITY. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, či je bezpečné užívať LIVTENCITY s inými liekmi.

Existujú lieky, ktoré sa nesmú užívať s LIVTENCITY. Pozri zoznam v časti „Neužívajte LIVTENCITY“.

Ak užívate niektorý z uvedených liekov, tiež to povedzte svojmu lekárovi. Je to kvôli tomu, že váš lekár bude možno musieť zmeniť vaše lieky alebo ich dávkovanie:

- rifabutín, rifampicín – na liečbu tuberkulózy alebo príbuzných infekcií,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – bylinný liek na problémy s depresiou a spánkom,
- statíny, ako napr. atorvastatín, fluvastatín, rosuvastatín, simvastatín, pravastatín, pitavastatín – na vysoký cholesterol,
- karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín – väčšinou na liečbu záchvatov (epilepsia),
- efavirenz, etravirín, nevirapín – používané na liečbu infekcie HIV,
- antacidá (perorálna suspenzia hydroxidu hlinitého a horečnatého) – na pálenie záhy alebo problémy s trávením súvisiace s nadbytkom žalúdočnej kyseliny,
- famotidín – na pálenie záhy alebo problémy s trávením súvisiace s nadbytkom žalúdočnej kyseliny,
- digoxín – liek na srdce,
- klaritromycín – antibiotikum,
- ketokonazol a vorikonazol – na hubové infekcie,
- diltiazem – liek na srdce,
- dextrometorfán – liek proti kašľu,
- warfarín – antikoagulant,
- perorálna steroidová antikoncepcia – na ochranu pred otehotnením,
- midazolam – používaný ako sedatívum.

O zoznam liekov, ktoré môžu interagovať s LIVTENCITY, môžete požiadať svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. LIVTENCITY sa neodporúča počas tehotenstva. Je to kvôli tomu, že nebol skúmaný počas tehotenstva a nie je známe, či LIVTENCITY počas tehotenstva nepoškodí vaše bábätko.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Dojčenie sa počas užívania LIVTENCITY neodporúča. Je to kvôli tomu, že nie je známe, či LIVTENCITY prechádza do materského mlieka a môže poškodiť bábätko.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

LIVTENCITY nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

LIVTENCITY obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať LIVTENCITY

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Odporúčaná dávka je 400 mg dvakrát denne. To znamená, že užijete dve tablety LIVTENCITY 200 mg ráno a ďalšie dve 200 mg tablety večer. Tento liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla, ako celú tabletu alebo rozdrvenú tabletu.

Ak užijete viac LIVTENCITY, ako máte

Ak užijete priveľa LIVTENCITY, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť LIVTENCITY

Ak vynecháte dávku a do ďalšej plánovanej dávky zostávajú menej ako 3 hodiny, potom vynechanú dávku vynechajte a vráťte sa k svojmu pravidelnému rozvrhu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať LIVTENCITY

Aj keď sa cítite lepšie, neprestávajte užívať LIVTENCITY bez toho, aby ste sa poradili s lekárom. Užívanie LIVTENCITY podľa odporúčania by malo priniesť najväčšiu šancu na vyliečenie CMV infekcie a/alebo choroby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak máte akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10):

- zmena chuti,
- pocit nevoľnosti (nauzea),
- hnačka,
- nevoľnosť (vracanie),
- únava.

Časté (môžu postihovať až 1 osobu z 10):

- zvýšené hladiny liekov používaných na prevenciu odmietnutia transplantátu v krvi,
- bolesť brucha,
- strata chuti do jedla,
- bolesť hlavy,
- úbytok hmotnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať LIVTENCITY

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatuľky a fľaše po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo LIVTENCITY obsahuje

- Liečivo je maribavir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg maribaviru.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú
- Jadro tablety:
- mikrokryštalická celulóza (E460(i)), sodná soľ karboxymetylškrobu (pozri časť 2), stearát horečnatý (E470b),
- Filmový obal:
- polyvinylalkohol (E1203), makrogol (t. j. polyetylén glykol) (E1521), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), brilantná modrá FCF (EÚ) (E133)

Ako vyzerá LIVTENCITY a obsah balenia

LIVTENCITY 200 mg filmom obalené tablety sú modré, oválne obojstranne vypuklé konvexné tablety s potlačou „SHP“ na jednej strane a „620“ na druhej strane.

Tablety sú zabalené vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom, ktoré obsahujú 28, 56 alebo 112 (2 fľaštičky po 56) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.