

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

LIVTENCITY 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg maribavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modra ovalna izbočena tableta velikosti 15,5 mm z vtisnjeno oznako »SHP« na eni strani in »620« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo LIVTENCITY je indicirano za zdravljenje citomegalovirusne (CMV) okužbe in/ali bolezni, ki je refraktarna (z odpornostjo ali brez nje), na eno ali več predhodnih terapij, vključno z ganciklovirjem, valganciklovirjem, cidofovirjem ali foskarnetom, pri odraslih bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic (HSCT) ali presaditvi solidnih organov (SOT).

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protivirusnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo LIVTENCITY naj uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov po presaditvi solidnih organov ali krvotvornih matičnih celic.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila LIVTENCITY je 400 mg (dve tableti po 200 mg) dvakrat na dan, kar pomeni dnevni odmerek 800 mg za 8 tednov. Trajanje zdravljenja bo morda treba individualizirati glede na klinične značilnosti posameznega bolnika.

Sočasna uporaba z induktorji CYP3A

Zaradi morebitnega zmanjšanja učinkovitosti maribavirja ni priporočljivo sočasno jemanje zdravila LIVTENCITY z močnimi induktorji citokroma P450 3A (CYP3A), kot so rifampicin, rifabutin ali šentjanževka.

Če se sočasni uporabi zdravila LIVTENCITY z drugimi močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A (npr. karbamazepinom, efavirenzom, fenobarbitalom in fenitoinom) ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila LIVTENCITY povečati na 1200 mg dvakrat na dan (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Izpuščen odmerek

Bolnikom je treba naročiti, da morajo, če izpustijo odmerek zdravila LIVTENCITY in je naslednji odmerek predviden v naslednjih treh urah, izpuščen odmerek izpustiti in nadaljevati z rednim jemanjem. Bolniki ne smejo podvojiti naslednjega odmerka ali vzeti večjega odmerka od predpisanega.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka zdravila LIVTENCITY pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro ni potrebna. Uporaba zdravila LIVTENCITY pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD - *End Stage Renal Disease*), vključno z bolniki na dializi, ni bila raziskana. Pri bolnikih na dializi prilagoditev odmerka ni potrebna zaradi visoke vezave maribavirja na plazemske beljakovine (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka zdravila LIVTENCITY pri bolnikih z blago (Child-Pugh razreda A) ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) ni potrebna. Uporaba zdravila LIVTENCITY pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) ni bila raziskana. Ni znano, ali se bo izpostavljenost maribavirju pri bolnikih s hudo okvaro jeter znatno povečala. Zato je pri dajanju zdravila LIVTENCITY bolnikom s hudo okvaro jeter priporočena previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila LIVTENCITY pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo LIVTENCITY je namenjeno samo za peroralno uporabo in se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Filmsko obloženo tableto lahko vzamete kot celo tableto, zdrobljeno tableto ali zdrobljeno tableto skozi nazogastrično ali orogastrično sondo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

Sočasna uporaba z ganciklovirjem ali valganciklovirjem (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Virološki neuspeh v času zdravljenja in ponovitev bolezni po zdravljenju

Med zdravljenjem z zdravilom LIVTENCITY in po njem lahko pride do virološkega neuspeha. Do ponovitve virološke bolezni v obdobju po zdravljenju je običajno prišlo v 4-8 tednih po prekinitvi zdravljenja. Nekatere zamenjave, povezane z odpornostjo na maribavir pUL97, povzročajo navzkrižno odpornost na ganciklovir in valganciklovir. Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje, je treba

spremljati ravni CMV DNA in raziskati mutacije, povezane z odpornostjo. Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrijejo mutacije, povezane z odpornostjo na maribavir.

Bolezen zaradi CMV s prizadetostjo osrednjega živčevja

Zdravila LIVTENCITY niso preučevali pri bolnikih z okužbo osrednjega živčevja s CMV. Na podlagi predkliničnih podatkov se pričakuje, da bo prodor maribavira v osrednje živčevje v primerjavi s plazemskimi koncentracijami majhen (poglavji 5.2 in 5.3). Zato ni pričakovati, da bo zdravilo LIVTENCITY učinkovito pri zdravljenju okužb osrednjega živčevja s CMV (npr. pri meningoencefalitisu).

Uporaba z imunosupresivi

Zdravilo LIVTENCITY lahko poveča koncentracije imunosupresivov, ki so substrati citokroma P450 (CYP)3A/P-gp z ozkimi terapevtskimi mejami (vključno s takrolimusom, ciklosporinom, sirolimusom in everolimusom). Med zdravljenjem z zdravilom LIVTENCITY je treba pogosto spremljati ravni teh imunosupresivov v plazmi, zlasti po začetku in po prenehanju zdravljenja z zdravilom LIVTENCITY, ter po potrebi prilagoditi odmerek (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 5.2).

Tveganje neželenih učinkov ali zmanjšane terapevtskega učinka zaradi medsebojnega delovanja zdravil

Sočasna uporaba zdravila LIVTENCITY in nekaterih zdravil lahko povzroči znano ali potencialno pomembno medsebojno delovanje zdravil, ki med drugim lahko povzroči:

- potencialne klinično pomembne neželene učinke zaradi večje izpostavljenosti sočasno uporabljenim zdravilom,
- zmanjšan terapevtski učinek zdravila LIVTENCITY.

Za ukrepe za preprečevanje in obvladovanje tovrstnega znanega ali potencialno pomembnega medsebojnega delovanja zdravil, vključno s priporočili za odmerjanje, glejte preglednico 1 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na maribavir

Maribavir se primarno presnavlja s CYP3A, zato se pričakuje, da bodo zdravila, ki inducirajo ali zavirajo CYP3A, vplivala na očistek maribavirja (glejte poglavje 5.2).

Zaradi sočasne uporabe maribavirja in zdravil, ki so zaviralci CYP3A, se lahko povečajo plazemske koncentracije maribavirja (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi maribavirja z zaviralci CYP3A prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pričakuje se, da bo sočasna uporaba močnih ali zmernih induktorjev CYP3A (kot so rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz in šentjanževka) znatno zmanjšala plazemske koncentracije maribavirja, kar lahko povzroči zmanjšanje učinkovitosti. Zato je treba razmisliti o alternativnih zdravilih brez induksijskega potenciala CYP3A. Sočasno jemanje maribavirja z močnimi induktorji citokroma P450 3A (CYP3A), kot so rifampicin, rifabutin ali šentjanževka, ni priporočljivo.

Če se sočasnemu jemanju maribavirja z drugimi močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A (kot so karbamazepin, efavirenz, fenobarbital in fenitoin) ni mogoče izogniti, je treba odmerek maribavirja povečati na 1200 mg dvakrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Učinek maribavirja na druga zdravila

Sočasna uporaba maribavirja z valganciklovirjem in ganciklovirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Maribavir lahko nasprotuje protivirusnemu učinku ganciklovirja in valganciklovirja z zaviranjem humane CMV UL97 serin/treonin kinaze, ki je potrebna za aktivacijo/fosforilacijo ganciklovirja in valganciklovirja (glejte poglavji 4.3 in 5.1).

Na podlagi rezultatov *in vitro* in rezultatov kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil pri terapevtskih koncentracijah ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja, če se maribavir uporablja skupaj s substrati CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 in 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; črpalko žolčnih soli (BSEP); proteinom za izločanje več zdravil in toksinov (MATE)/2K; prenašalci organskih anionov (OAT)1; prenašalci organskih kationov (OCT)1 in OCT2; polipeptidom za prenos organskih anionov (OATP)1B1 in OATP1B3 (preglednica 1 in poglavje 5.2).

Maribavir je *in vitro* deloval kot induktor encima CYP1A2. Na voljo ni kliničnih podatkov, ki bi izključevali tveganje za medsebojno delovanje prek indukcije CYP1A2 *in vivo*. Zato se je treba izogibati sočasnemu dajanju maribavirja in zdravil, ki so občutljivi substrati CYP1A2 z ozkim terapevtskim oknom (npr. tizanidin in teofilin), zaradi tveganja pomanjkanja učinkovitosti substratov CYP1A2.

Sočasna uporaba maribavirja je povečala plazemske koncentracije takrolimusa (glejte preglednico 1). Če se imunosupresivi takrolimus, ciklosporin, everolimus ali sirolimus uporabljajo sočasno z maribavirjem, je potrebno ravni imunosupresivov med zdravljenjem z maribavirjem pogosto spremljati, zlasti po začetku in po prenehanju uporabe maribavirja, in po potrebi prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.4 in preglednico 1).

Maribavir je v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* zaviral prenašalca P-gp. V klinični študiji je sočasna uporaba maribavirja povečala plazemske koncentracije digoksina (glejte preglednico 1). Pri sočasni uporabi maribavirja in občutljivih substratov P-gp (npr. digoksina, dabigatrana) je zato potrebna previdnost. Spremljati je treba koncentracije digoksina v serumu in po potrebi zmanjšati odmere digoksina (glejte preglednico 1).

Maribavir je v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* zaviral prenašalca BCRP. Zato je pričakovati, da bo sočasna uporaba maribavirja z občutljivimi substrati BCRP, kot je rosuvastatin, povečala njihovo izpostavljenost in povzročila neželene učinke.

In vitro maribavir zavira OAT3, zato se lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih prenaša OAT3 (npr. ciprofloksacina, imipenema in cilastatina).

In vitro maribavir zavira MATE1. Klinični podatki o tem, ali bi sočasno jemanje maribavirja z občutljivimi substrati MATE1 (npr. metforminom) lahko povzročilo klinično pomembne interakcije, niso na voljo.

Splošne informacije

Če se zaradi zdravljenja z maribavirjem prilagodi odmerek sočasnih zdravil, je treba odmerke ponovno prilagoditi po zaključku zdravljenja z maribavirjem. Preglednica 1 vsebuje seznam ugotovljenih ali potencialno klinično pomembnih medsebojnih delovanj med zdravili. Opisana medsebojna delovanja zdravil temeljijo na študijah, opravljenih z maribavirjem, oziroma so predvidena medsebojna delovanja zdravil, ki se lahko pojavijo pri maribavirju (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in priporočeni odmerki

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na razmerje geometričnega povprečja (90-% IZ) (verjeten mehanizem delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z maribavirjem
Sredstva za zmanjševanje izločanja kisline		
antacid (aluminijev in magnezijev hidroksid v obliki peroralne suspenzije) (20 ml v enkratnem odmerku, maribavir 100 mg v enkratnem odmerku)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
famotidin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ maribavir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
pantoprazol	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ maribavir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
omeprazol	↔ maribavir ↑ razmerje koncentracije omeprazola/5-hidroksiomeprazola v plazmi 1,71 (1,51; 1,92) po dveh urah po odmerku (zaviranje CYP2C19)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Antiaritmiki		
digoksin (0,5 mg v enkratnem odmerku, 400 mg dvakrat dnevno maribavirja)	↔ digoksin AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (zaviranje P-gp)	Pri sočasni uporabi maribavirja in digoksina bodite previdni. Spremljajte koncentracije digoksina v serumu. Pri sočasni uporabi z maribavirjem bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov P-gp, kot je digoksin.
Antibiotiki		
klaritromicin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ maribavir (zaviranje CYP3A)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Antikonvulzivi		
karbamazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ maribavir (indukcija CYP3A)	Pri sočasni uporabi s temi antikonvulzivi je priporočljiva prilagoditev odmerka maribavirja na 1200 mg dvakrat na dan.
Antimikotiki		
ketokonazol (400 mg v enkratnem odmerku, maribavir 400 mg v enkratnem odmerku)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (zaviranje CYP3A in P-gp)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na razmerje geometričnega povprečja (90-% IZ) (verjeten mehanizem delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z maribavirjem
vorikonazol (200 mg dvakrat na dan, maribavir 400 mg dvakrat na dan)	Pričakovano: ↑ maribavir (zaviranje CYP3A) ↔ vorikonazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (zaviranje CYP2C19)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Antihipertenzivi		
diltiazem	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ maribavir (zaviranje CYP3A)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami		
rifabutin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ maribavir (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba maribavirja in rifabutina ni priporočljiva zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti maribavirja.
rifampicin (600 mg enkrat na dan, maribavir 400 mg dvakrat na dan)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14; 0,25) (indukcija CYP3A in CYP1A2)	Sočasna uporaba maribavirja in rifampicina ni priporočljiva zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti maribavirja.
Antitusiki		
dekstrometorfan (30 mg v enkratnem odmerku, maribavir 400 mg dvakrat na dan)	↔ dekstrometorfan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (zaviranje CYP2D6)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Stimulatorji centralnega živčnega sistema		
Zeliščni izdelki		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ maribavir (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba maribavirja in šentjanževke ni priporočljiva zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti maribavirja.
Zdravila proti virusu HIV		
Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze		
efavirenz etravirin nevirapin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ maribavir (indukcija CYP3A)	Pri sočasni uporabi z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze je priporočljiva prilagoditev odmerka maribavirja na 1200 mg dvakrat na dan.
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze		
tenofovirdizoproksil tenofovirafenamid abakavir lamivudin emtricitabin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ maribavir ↔ nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na razmerje geometričnega povprečja (90-% IZ) (verjeten mehanizem delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z maribavirjem
Zaviralci proteaz		
zaviralci proteaze, okrepljeni z ritonavirjem (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ maribavir (zaviranje CYP3A)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Zaviralci prenosa verig integraze		
dolutegravir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Zaviralci HMG-CoA reduktaze		
atorvastatin fluvastatin simvastatin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ zaviralci HMG-CoA reduktaze (zaviranje BCRP)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
rosuvastatin ^a	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ rosuvastatin (zaviranje BCRP)	Bolnika je treba pozorno spremljati glede dogodkov, povezanih z rosuvastatinom, zlasti glede pojava miopatije in rabdomiolize.
Imunosupresivi		
ciklosporin ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ ciklosporin, everolimus, sirolimus (zaviranje CYP3A/P-gp)	Pogosto spremljajte ravni ciklosporina, everolimusa in sirolimusa, zlasti po začetku in po prenehanju zdravljenja z maribavirjem, in po potrebi prilagodite odmere.
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) (zaviranje CYP3A/P-gp)	Pogosto spremljajte ravni takrolimusa, zlasti po začetku in po prenehanju zdravljenja z maribavirjem, in po potrebi prilagodite odmere.
Peroralni antikoagulanti		
varfarin (10 mg v enkratnem odmerku, maribavir 400 mg dvakrat na dan)	↔ S-varfarin AUC 1,01 (0,95; 1,07) (zaviranje CYP2C9)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Peroralni kontraceptivi		
sistemske delujoči peroralni kontracepcijski steroidi	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ peroralni kontracepcijski steroidi (zaviranje CYP3A)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vpliv na razmerje geometričnega povprečja (90-% IZ) (verjeten mehanizem delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z maribavirjem
Sedativi		
midazolam (0,075 mg/kg v enkratnem odmerku, maribavir 400 mg dvakrat na dan 7 dni)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

↑ = zvišanje, ↓ = znižanje, ↔ = brez spremembe

IZ = interval zaupanja

*AUC_{0-∞} za enkratni odmerek, AUC₀₋₁₂ za odmerek dvakrat na dan.

Opomba: preglednica ni vseobsegajoča, vendar vsebuje primere klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

^a Glejte ustrezna navodila za predpisovanje.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi maribavirja pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila LIVTENCITY ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Ni pričakovati, da bi maribavir vplival na plazemske koncentracije sistemsko delujočih peroralnih kontracepcijskih steroidov (glejte poglavje 4.5).

Dojenje

Ni znano, ali se maribavir ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom LIVTENCITY je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije plodnosti pri ljudeh z zdravilom LIVTENCITY niso bile izvedene. Pri podganah v kombinirani študiji plodnosti in embriofetalnega razvoja niso opazili učinkov na plodnost ali reproduktivno zmogljivost, vendar so pri odmerkih ≥ 100 mg/kg/dan (kar je po ocenah < 1 -kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku za človeka [RHD]) opazili zmanjšano hitrost sperme v ravni črti. V predkliničnih študijah na podganah in opicah ni bilo učinkov na reproduktivne organe pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo LIVTENCITY nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki so bili zbrani v fazi zdravljenja in fazi spremljanja do 20. tedna študije v fazi 3 študije (glejte poglavje 5.1). Povprečna izpostavljenost (SD) za zdravilo LIVTENCITY je bila 48,6 (13,82) dni, največ pa 60 dni. Najpogostejše poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj 10 % oseb v skupini z zdravilom LIVTENCITY, so bili: motnje okušanja (46 %), slabost (21 %), driska (19 %), bruhanje (14 %) in utrujenost (12 %). Najpogostejše poročani resni neželeni učinki so bili driska (2 %)

in slabost, zmanjšana telesna masa, utrujenost, povečana raven imunosupresivnega zdravila in bruhanje (vsi so se pojavili pri < 1 % oseb).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 2: Neželeni učinki, ugotovljeni pri zdravilu LIVTENCITY

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	motnje okušanja*
	Pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska, slabost, bruhanje
	Pogosti	bolečina v zgornjem delu trebuha
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	utrujenost
	Pogosti	zmanjšan apetit
Preiskave	Pogosti	povečana raven imunosupresivov*, zmanjšanje telesne mase

Opis izbranih neželenih učinkov*

Motnje okušanja

Motnje okušanja (ki jih sestavljajo prednostni izrazi asgevizija, disgevizija, hipogevizija in motnja okušanja) so se pojavile pri 46 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIVTENCITY. Ti dogodki so redko povzročili prekinitev zdravljenja z zdravilom LIVTENCITY (0,9 %), pri večini bolnikov pa so izzveneli med zdravljenjem (37 %) ali v mediani 7 dni (Kaplan-Meierjeva ocena, 95-% IZ: 4–8 dni) po prekinitvi zdravljenja.

Povečana raven imunosupresivov v plazmi

Povečanje ravni imunosupresivnega zdravila (sestavljeno iz prednostnih izrazov povečana raven imunosupresivnega zdravila in povečana raven zdravila) se je pojavilo pri 9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LIVTENCITY. Zdravilo LIVTENCITY lahko poveča koncentracije imunosupresivov, ki so substrati CYP3A in/ali P-gp z ozkim terapevtskim razponom (vključno s takrolimusom, ciklosporinom, sirolimusom in everolimusom). (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji 303 je prišlo do naključnega prevelikega odmerjanja enega dodatnega odmerka pri enem udeležencu, ki se je zdravil z zdravilom LIVTENCITY, in sicer 13. dan (1200 mg skupnega dnevnega odmerka). O neželenih učinkih niso poročali.

V študiji 202 je bilo 40 preiskovancev izpostavljenih odmerkom 800 mg dvakrat na dan in 40 preiskovancev 1200 mg dvakrat na dan v povprečju približno 90 dni. V študiji 203 je bilo 40 preiskovancev izpostavljenih odmerkom 800 mg dvakrat na dan in 39 preiskovancev 1200 mg dvakrat na dan največ 177 dni. V obeh študijah ni bilo opaznih razlik v varnostnem profilu v

primerjavi s skupino s 400 mg dvakrat na dan v študiji 303, v kateri so udeleženci maribavir prejeli največ 60 dni.

Specifičnega antidota za prevelik odmerek maribavirja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Zaradi visoke vezave maribavirja na plazemske beljakovine je malo verjetno, da bi dializa bistveno zmanjšala plazemske koncentracije maribavirja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko uporabo, protivirusna zdravila z neposrednim delovanjem, oznaka ATC: J05AX10.

Mehanizem delovanja

Maribavir je kompetitivni zaviralec proteinske kinaze UL97. Zaviranje UL97 poteka v fazi replikacije virusne DNA in zavira serin/treoninsko kinazo UL97 s kompetitivnim zaviranjem vezave ATP na ATP-vezavno mesto kinaze brez vpliva na proces zorenja konkatemerja, odpravlja fosfotransferazo, ki zavira replikacijo in zorenje DNA CMV, enkapidiranje DNA CMV in izstop DNA CMV iz jedra.

Protivirusno delovanje

Maribavir je zaviral razmnoževanje človeškega CMV v testih zmanjšanja količine virusa, hibridizacije DNA in zmanjšanja plakov v celični liniji človeških pljučnih fibroblastov (MRC-5), človeških embrionalnih ledvičnih celicah (HEK) in fibroblastih človeških kožnih celic (MRHF). Vrednosti EC_{50} so se gibale od 0,03 do 2,2 μM , odvisno od celične linije in končne točke testa. Protivirusno delovanje maribavirja v celičnih kulturah je bilo ocenjeno tudi na kliničnih izolatih CMV. Mediane vrednosti EC_{50} so bile 0,1 μM ($n = 10$, razpon 0,03–0,13 μM) oziroma 0,28 μM ($n = 10$, razpon 0,12–0,56 μM) pri testih hibridizacije DNA in zmanjšanja plakov. Med štirimi genotipi človeškega glikoproteina B CMV ($N = 2, 1, 4$ in 1 za gB1, gB2, gB3 oziroma gB4) ni bilo opaziti bistvenih razlik v vrednostih EC_{50} .

Kombinirano protivirusno delovanje

Pri testiranju maribavirja in vitro v kombinaciji z drugimi protivirusnimi spojinami so opazili močan antagonizem z ganciklovirjem.

V kombinaciji s cidofovirjem, foskarnetom in letermovirjem antagonizma niso opazili.

Virusna odpornost

V celični kulturi

Maribavir ne vpliva na DNA polimeraze, kodirano s kodo UL54, ki ob določenih mutacijah povzroča odpornost na ganciklovir/valganciklovir, foskarnet in ali cidofovir. Mutacije, ki povzročajo odpornost proti maribavirju, so bile ugotovljene na genu UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L in Y617del. Te mutacije povzročajo odpornost, ki se giblje od 3,5-kratnega do > 200-kratnega povečanja vrednosti EC_{50} . Različice gena UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC in 301-311del) so povzročile le blago odpornost proti maribavirju (< 5-kratno povečanje vrednosti EC_{50}), medtem ko je L335P povzročila visoko odpornost proti maribavirju.

V kliničnih študijah

V študiji 202 faze 2 in študiji 203, ki sta ocenjevali maribavir pri 279 prejemnikih HSCT ali SOT, so podatki o genotipizaciji pUL97 po zdravljenju pri 23 od 29 bolnikov, pri katerih je bila sprva ozdravljena viremija, pozneje pa se je med zdravljenjem z maribavirjem ponovila okužba s CMV, pri 17 bolnikih pokazali mutacijo T409M ali H411Y in pri 6 bolnikih mutacijo C480F. Med 25 bolniki, ki se niso odzvali na > 14 dni zdravljenja z maribavirjem, je imelo 9 bolnikov mutacijo T409M ali H411Y, 5 bolnikov pa mutacijo C480F. Dodatno genotipizacijo pUL27 so opravili pri 39 bolnikih v študiji 202 in 43 bolnikih v študiji 203. Edina z odpornostjo povezana zamenjava aminokislin pri pUL27, ki ni bila odkrita v izhodišču, je bila G344D. Fenotipska analiza rekombinantov pUL27 in pUL97 je pokazala, da so mutacije T409M, H411Y in C480F pri pUL97 povzročile 78-kratno, 15-kratno oziroma 224-kratno povečanje EC₅₀ maribavirja v primerjavi z divjim sevom, medtem ko se pri mutaciji G344D pri pUL27 EC₅₀ maribavirja v primerjavi z divjim sevom ne razlikuje.

V študiji 303 faze 3, v kateri so ocenjevali maribavir pri bolnikih s fenotipsko odpornostjo na valganciklovir/ganciklovir, je bila opravljena analiza zaporedja DNA celotnih kodirajočih regij pUL97 in pUL27 na 134 parnih zaporedjih bolnikov, zdravljenih z maribavirjem. Pri 60 preiskovancih (47 preiskovancev je bilo neuspešno zdravljenih, 13 preiskovancev pa je imelo ponovitve bolezni) so bile odkrite substitucije F342Y pri pUL97 (4,5-krat), T409M (78-krat), H411L/N/Y (69-, 9- oziroma 12-krat) in ali C480F (224-krat), ki so bile povezane z neodzivnostjo. Pri eni osebi s substitucijo pUL27 L193F (2,6-krat zmanjšana občutljivost za maribavir) ob izhodišču primarna končna točka ni bila dosežena. Poleg tega so bile sledeče večkratne mutacije povezane z neodzivnostjo; F342Y+T409M+H411N (78-krat), C480F+H411L+H411Y (224-krat), F342Y+H411Y (56-krat), T409M+C480F (224-krat), H411Y+C480F (224-krat), H411N+C480F (224-krat) in T409M+H411Y (78-krat).

Navzkrižna odpornost

V celičnih kulturah in kliničnih študijah so opazili navzkrižno odpornost med maribavirjem in ganciklovirjem/valganciklovirjem (vGCV/GCV). V študiji 303 faze 3 je pri 46 bolnikih v skupini z maribavirjem med zdravljenjem prišlo do nadomestitev, povezanih z odpornostjo (RAS), na zdravljenje, ki ga je predpisal raziskovalec (IAT). Od teh je pri 24 bolnikih med zdravljenjem prišlo do substitucije RAS C480F ali F342Y, ki sta navzkrižno odporna tako na ganciklovir/valganciklovir kot na maribavir. Od teh 24 bolnikov je 1 (4 %) dosegel primarno končno točko. Na splošno je le devet od teh 46 bolnikov doseglo primarno končno točko. Substitucije F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L in Y617del, povezane z odpornostjo pUL97 vGCV/GCV, zmanjšajo občutljivost na maribavir > 4,5-krat. Druge poti odpornosti proti vGCV/GCV niso bile ocenjene glede navzkrižne odpornosti na maribavir. Substitucije DNA polimeraze pUL54, ki povzročajo odpornost proti vGCV/GCV, cidofovirju ali foskarnetu, so ostale občutljive na maribavir.

Substituciji pUL97 F342Y in C480F sta substituciji, povezani z odpornostjo na maribavir, ki povzročata > 1,5-kratno zmanjšanje občutljivosti na vGCV/GCV, kar je večkratno zmanjšanje, ki je povezano s fenotipsko odpornostjo na vGCV/GCV. Klinični pomen tovrstne navzkrižne odpornosti na vGCV/GCV za te substitucije ni bil ugotovljen. Virus, odporen na maribavir, je ostal občutljiv na cidofovir in foskarnet. Poleg tega ni poročil o tem, da bi bile substitucije, povezane z odpornostjo na maribavir, ki vodi do pUL27, ocenjene za navzkrižno odpornost na vGCV/GCV, cidofovir ali foskarnet. Glede na to, da za ta zdravila ni substitucij, povezanih z odpornostjo, ki vodi do pUL27, se navzkrižna odpornost za substitucije pUL27 pri maribavirju ne pričakuje.

Klinična učinkovitost

V multicentrični randomizirani, odprti, aktivno nadzorovani študiji superiornosti faze 3 (študiji SHP620-303) je bila ocenjena učinkovitost in varnost zdravljenja z zdravilom LIVTENCITY v primerjavi z zdravljenjem, ki ga je predpisal raziskovalec (IAT) pri 352 prejemnikih HSCT in SOT z okužbami s CMV, ki so bile refraktarne na zdravljenje z ganciklovirjem, valganciklovirjem, foskarnetom ali cidofovirjem, vključno z okužbami s CMV z ali brez potrjene odpornosti na enega ali več zdravil proti CMV. Refraktarna okužba s CMV je bila opredeljena kot dokumentirano

nedoseganje > 1 log₁₀ zmanjšanja ravni DNA CMV v polni krvi ali plazmi po 14-dnevnem ali daljšem obdobju zdravljenja z intravenoznim ganciklovirjem/peroralnim valganciklovirjem, intravenoznim foskarnetom ali intravenoznim cidofovirjem. Ta opredelitev je bila določena za trenutno okužbo s CMV in zadnje uporabljeno zdravilo proti CMV.

Bolniki so bili stratificirani glede na vrsto presadka (HSCT ali SOT) in presejalne ravni DNA CMV, nato pa so bili v razmerju dodelitve 2 proti 1 naključno izbrani za prejemanje zdravila LIVTENCITY 400 mg dvakrat na dan ali IAT (ganciklovir, valganciklovir, foskarnet ali cidofovir) za 8-tedensko obdobje zdravljenja in 12-tedensko obdobje spremljanja.

Povprečna starost udeležencev preskušanja je bila 53 let, večina udeležencev je bila moških (61 %), belcev (76 %) in niso bili Hispanci ali Latinoameričani (83 %), pri čemer je bila porazdelitev med obema skupinama zdravljenja podobna. Osnovne značilnosti bolezni so povzete v preglednici 3 spodaj.

Preglednica 3: Povzetek osnovnih značilnosti bolezni študijske populacije v študiji 303

Značilnosti^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg dvakrat na dan (N = 235)
Zdravljenje z IAT pred randomizacijo, n (%)^b		
Ganciklovir/valganciklovir	98 (84)	204 (87)
Foskarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
Zdravljenje z IAT po randomizaciji, n (%)		
Foskarnet	47 (41)	ni relevantno
Ganciklovir/valganciklovir	56 (48)	ni relevantno
Cidofovir	6 (5)	ni relevantno
Foskarnet + ganciklovir/valganciklovir	7 (6)	ni relevantno
Vrsta presadka, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Ledvica ^d	32 (46)	74 (52)
Pljuča ^d	22 (32)	40 (28)
Srce ^d	9 (13)	14 (10)
Več presadkov ^d	5 (7)	5 (4)
Jetra ^d	1 (1)	6 (4)
Trebušna slinavka ^d	0	2 (1)
Črevo ^d	0	1 (1)
Kategorija ravni DNA CMV, kot jo je sporočil centralni laboratorij, n (%)^e		
Visoka	7 (6)	14 (6)
Srednja	25 (21)	68 (29)
Nizka	85 (73)	153 (65)
Simptomatska okužba s CMV ob izhodišču^f		
Ne	109 (93)	214 (91)
Da ^f	8 (7)	21 (9)
Sindrom CMV (samo SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Tkivna invazivna bolezen, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = citomegalovirus, DNA = deoksiribonukleinska kislina, HSCT = presaditev hematopoetskih matičnih celic, IAT = zdravljenje proti CMV, ki ga je dodelil raziskovalec, max = maksimum, min = minimum, N = število bolnikov, SOT = presaditev solidnega organa

^a Izhodiščna vrednost je bila opredeljena kot zadnja vrednost na datum ali pred datumom prvega odmerka zdravljenja, dodeljenega v študiji, ali datumom randomizacije za bolnike, ki niso prejeli zdravljenja, dodeljenega v študiji.

^b Odstotki temeljijo na številu preiskovancev v randomiziranem naboru v vsakem stolpcu. Najnovejše zdravilo proti CMV, ki se uporablja za potrditev refraktarnih meril upravičenosti

^c Zadnja presaditev

^d Odstotki temeljijo na številu bolnikov v kategoriji.

^e Virusna obremenitev je bila v osrednjem specializiranem laboratoriju za analizo opredeljena z izhodiščnimi rezultati qPCR DNA CMV v plazmi kot visoka ($\geq 91\,000$ IU/ml), srednja (≥ 9100 in $< 91\,000$ IU/ml) in nizka (< 9100 IU/ml).

^f Potrdil Odbor za presojo končnih točk (Endpoint Adjudication Committee – EAC)

^g Bolniki imajo lahko sindrom CMV in tkivno invazivno bolezen.

Primarna končna točka učinkovitosti je bila potrjena ozdravitev viremije zaradi CMV (plazemska koncentracija DNA CMV pod spodnjo mejo določljivosti ($< \text{LLOQ}$; tj. < 137 IU/ml)) v 8. tednu ne glede na to, ali je bilo katero koli študijsko dodeljeno zdravljenje prekinjeno pred koncem predvidenih 8 tednov zdravljenja. Ključna sekundarna končna točka je bila ozdravitev viremije zaradi CMV in obvladovanje simptomov okužbe s CMV v 8. tednu z vzdrževanjem učinka zdravljenja do 16. tedna študije. Obvladovanje simptomov okužbe s CMV je bilo opredeljeno kot odprava ali izboljšanje invazivne bolezni tkiva ali sindroma CMV pri bolnikih s simptomi ob izhodišču ali brez novih simptomov pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču asimptomatski.

Pri primarni končni točki je bilo zdravilo LIVTENCITY boljše od zdravila IAT (56 % proti 24 %, $p < 0,001$). Pri ključni sekundarni končni točki je 19 % v primerjavi z 10 % bolnikov v skupini z zdravilom LIVTENCITY oziroma IAT doseglo ozdravitev viremije zaradi CMV in obvladovanje simptomov okužbe s CMV ($p = 0,013$) (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Analiza primarne in ključne sekundarne končne točke učinkovitosti (randomiziran niz) v študiji 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg dvakrat na dan (N = 235) n (%)
Primarna končna točka: odziv v obliki ozdravitve viremije s CMV v 8. tednu		
Skupaj		
Bolniki z odzivom	28 (24)	131 (56)
Prilagojena razlika v deležu bolnikov z odzivom (95-% IZ) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-vrednost: popravljena ^a		$< 0,001$
Ključna sekundarna končna točka: ozdravitev viremije s CMV in obvladovanje simptomov okužbe s CMV^b v 8. tednu z vzdrževanjem do 16. tedna^b		
Skupaj		
Bolniki z odzivom	12 (10)	44 (19)
Prilagojena razlika v deležu bolnikov z odzivom (95-% IZ) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-vrednost: popravljena ^a		0,013

IZ = interval zaupanja; CMV = citomegalovirus; HSCT = presaditev hematopoetskih matičnih celic; IAT = zdravljenje proti CMV, ki ga je dodelil raziskovalec; N = število bolnikov; SOT = presaditev solidnega organa

^a Za popravljeno razliko v deležu (maribavir-IAT), ustrezni 95-% IZ in p-vrednost po popravku glede na vrsto presaditve in izhodiščno koncentracijo DNA CMV v plazmi je bil uporabljen pristop Cochran-Mantel-Haenszelovega tehtanega povprečja.

^b Obvladovanje simptomov okužbe s CMV je bilo opredeljeno kot odprava ali izboljšanje invazivne bolezni tkiva ali sindroma CMV pri bolnikih s simptomi ob izhodišču ali brez novih simptomov pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču asimptomatski.

Učinek zdravljenja je bil ob izhodišču dosleden pri vrsti presaditve, starostni skupini in prisotnosti sindroma/bolezni CMV. Vendar pa je bilo zdravilo LIVTENCITY manj učinkovito pri preiskovancih s povečano ravno DNA CMV ($\geq 50,000$ IU/mL) in bolnikih brez genotipske odpornosti (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Odstotek bolnikov z odzivom po podskupini v študiji 303

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg dvakrat na dan (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Vrsta presaditve				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Izhodiščna virusna obremenitev DNA CMV				
Nizka	21/85	25	95/153	62
Srednja/visoka	7/32	22	36/82	44
Genotipska odpornost na druga zdravila proti CMV				
Da	15/70	21	76/121	63
Ne	10/33	30	42/96	44
Sindrom/bolezen CMV ob izhodišču				
Da	1/8	13	10/21	48
Ne	27/109	25	121/214	57
Starostna skupina				
18 do 44 let	8/32	25	28/55	51
45 do 64 let	19/69	28	71/126	56
≥ 65 let	1/16	6	32/54	59

CMV = citomegalovirus, DNA = deoksiribonukleinska kislina, HSCT = presaditev hematopoetskih matičnih celic, SOT = presaditev solidnega organa

Ponovitev bolezni

O sekundarni končni točki ponovitve viremije CMV je bilo poročano pri 57 % bolnikov, zdravljenih z maribavirjem, in pri 34 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom IAT. Od tega se je v skupini z maribavirjem med zdravljenjem CMV viremija ponovila pri 18 % bolnikov, v skupini z IAT pa pri 12 %. Ponovitev viremije CMV med spremljanjem je bila opažena pri 39 % bolnikov v skupini z maribavirjem in pri 22 % bolnikov v skupini z IAT.

Splošna umrljivost: Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila ocenjena za celotno obdobje študije. Med preskušanjem je v obeh skupinah umrl podoben odstotek oseb (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom LIVTENCITY za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje citomegalovirusne okužbe (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakološka aktivnost maribavirja je posledica matičnega zdravila. Farmakokinetika maribavirja je bila opisana po peroralni uporabi pri zdravih osebah in bolnikih po presaditvi. Izpostavljenost maribavirju se je povečala na način, približno sorazmeren odmerku. Pri zdravih osebah so geometrijske srednje vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja za AUC_{0-t} , C_{max} in C_{trough} znašale 101 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 16,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ oziroma 2,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ po peroralnih odmerkih maribavirja 400 mg dvakrat na dan.

Pri prejemnikih po presaditvi so vrednosti izpostavljenosti maribavirju v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem jemanju 400 mg odmerkov dvakrat na dan na podlagi populacijske farmakokinetične analize navedene v nadaljevanju. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo v dveh dneh, pri čemer je bila stopnja akumulacije 1,47 za AUC in 1,37 za C_{max} . Intraindividualna

variabilnost (< 22 %) in interindividualna variabilnost (< 37 %) pri farmakokinetičnih parametrih maribavirja sta majhni do zmerni.

Preglednica 6: Farmakokinetične lastnosti maribavirja pri prejemnikih po presaditvi na podlagi populacijske farmakokinetične analize

Parameter GM (% CV)	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 dvakrat na dan	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
GM: geometrijsko povprečje, % CV: geometrijski koeficient variacije			

Absorpcija

Maribavir se hitro absorbira, največje plazemske koncentracije pa se pojavijo 1,0 do 3,0 ure po odmerku. Na izpostavljenost maribavirju ne vplivajo drobljenje tablete, odmerjanje zdrobljene tablete skozi nazogastrične (NG)/orogastrične cevke ali sočasna uporaba z zaviralci protonske črpalke (PPI), antagonist histaminskih receptorjev H₂ (blokatorji H₂) ali antacidi.

Vpliv hrane

Pri zdravih osebah peroralno odmerjanje enkratnega 400 mg odmerka maribavirja z visokokaloričnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob ni povzročilo spremembe celotne izpostavljenosti (AUC) in 28-odstotnega zmanjšanja C_{max} maribavirja, kar ni veljalo za klinično pomembno.

Porazdelitev

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz se ocenjuje, da je navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja 24,9 l.

In vitro vezava maribavirja na človeške plazemske beljakovine je znašala 98,0 % v območju koncentracije 0,05–200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Vezava maribavirja na beljakovine *ex vivo* (98,5–99,0 %) je bila skladna s podatki *in vitro*, brez očitnih razlik med zdravimi osebami, osebami z jetrno (zmerno) ali ledvično (blago, zmerno ali hudo) okvaro, bolniki z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali bolniki po presaditvi.

Maribavir lahko pri ljudeh prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, vendar se pričakuje, da bo penetracija v centralni živčni sistem v primerjavi s plazemskimi koncentracijami majhna (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Podatki *in vitro* kažejo, da je maribavir substrat za prenašalce P-glikoproteina (P-gp), proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP) in prenašalca organskih kationov 1 (OCT1). Spremembe plazemskih koncentracij maribavirja zaradi zaviranja P-gp/BCRP/OCT1 niso bile klinično pomembne.

Biotransformacija

Maribavir se primarno izloča s presnovo v jetrih prek CYP3A4 (primarna presnovna pot; presnova frakcije je ocenjena na najmanj 35 %), sekundarno pa prispeva tudi CYP1A2 (presnova frakcije je ocenjena na največ 25 %). Glavni metabolit maribavirja se tvori z N-dealkilacijo izopropila in se šteje za farmakološko neaktivnega. Metabolično razmerje za glavni metabolit v plazmi je bilo 0,15–0,20. V glukuronizaciji maribavirja pri ljudeh sodeluje več encimov UGT, in sicer UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 in morda UGT1A9, vendar je na podlagi podatkov *in vitro* prispevek glukuronizacije k skupnemu očistku maribavirja majhen.

Na podlagi študij *in vitro* pri presnovi maribavirja ne sodelujejo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 in UGT2B15.

Izločanje

Razpolovna doba in peroralni očistek maribavirja pri bolnikih po presaditvi sta ocenjena na 4,3 ure oziroma 2,67 l/h. Po enkratnem peroralnem odmerku [^{14}C]-maribavirja je bilo približno 61 % oziroma 14 % radioaktivnosti ugotovljeno v urinu oziroma blatu, predvsem kot glavni in neaktivni metabolit. Izločanje nespremenjenega maribavirja z urinom je minimalno.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Po enkratnem odmerku 400 mg maribavirja niso opazili klinično pomembnega vpliva blage, zmerne ali hude ledvične okvare (izmerjeni očistek kreatinina od 12 do 70 ml/min) na skupne farmakokinetične parametre maribavirja. Razlika v farmakokinetičnih parametrih maribavirja med osebami z blago/zmerno ali hudo ledvično okvaro in osebami z normalnim delovanjem ledvic je bila < 9 %. Ker se maribavir v veliki meri veže na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ga hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Okvara jeter

Po enkratnem odmerku 200 mg maribavirja ni bilo opaziti klinično pomembnega vpliva zmerne jetrne okvare (Child-Pugh razreda B, ocena 7–9) na skupne ali nevezane farmakokinetične parametre maribavirja. V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami sta bila AUC in $C_{\max}$ pri osebah z zmerno jetrno okvaro za 26 % oziroma 35 % višja. Ni znano, ali se bo izpostavljenost maribavirju pri bolnikih s hudo okvaro jeter povečala.

Starost, spol, rasa, etnična pripadnost in telesna masa

Starost (18–79 let), spol, rasa (belci, črnci, Azijci ali drugi), etnična pripadnost (hispanska/latinskoameriška ali nehispanška/latinskoameriška) in telesna masa (od 36 do 141 kg) na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso imeli klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko maribavirja.

Vrste presaditev

Vrsta presaditve (HSCT v primerjavi s SOT) ali različne vrste presaditev SOT (jetra, pljuča, ledvica ali srce) oziroma prisotnost gastrointestinalnega (GI) presadka v odnosu do bolezni gostitelja (GvHD) nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko maribavirja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošno

Pri podganah in opicah so opazili regenerativno anemijo in hiperplazijo sluzničnih celic v prebavnem traktu z dehidracijo ter klinična opažanja mehkega do tekočega blata in sprememb elektrolitov (samo pri opicah). Pri opicah ni bila ugotovljena raven brez opaženih škodljivih učinkov (NOAEL), ki je znašala < 100 mg/kg/dan, kar je približno 0,25-kratna izpostavljenost človeka pri priporočenem odmerku za človeka (RHD). Pri podganah je bila NOAEL 25 mg/kg/dan, pri čemer je bila izpostavljenost pri samcih in samicah 0,05-krat oziroma 0,1-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku za človeka.

Maribavir ni pokazal fototoksičnosti *in vitro*, zato se možnost fototoksičnosti pri ljudeh šteje za malo verjetno.

Maribavir so v nizkih koncentracijah odkrili v horoidnem pleksusu podgan ter v možganih in cerebrospinalni tekočini opic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Karcinogeneza

Pri podganah za odmerke do 100 mg/kg/dan, pri katerih je bila izpostavljenost samcev in samic 0,2-krat oziroma 0,36-krat večja od izpostavljenosti ljudi pri priporočenem odmerku za človeka, ni bil ugotovljen karcinogeni potencial. Pri mišjih samcih je negotova relevantnost povečane pojavnosti hemangioma, hemangiosarkoma in kombiniranega hemangioma/hemangiosarkoma v več tkivih pri odmerku 150 mg/kg/dan v smislu vpliva na tveganje za ljudi, saj pri mišjih samicah ali podganah po 104 tednih odmerjanja ni bilo učinka, po 13 tednih odmerjanja pri mišjih samcih in samicah ni bilo neoplastičnih proliferacijskih učinkov, genotoksičnost pa je bila negativna, razen tega pa je trajanje odmerjanja pri ljudeh drugačno. Pri naslednjem manjšem odmerku 75 mg/kg/dan, ki pri samcih in samicah predstavlja približno 0,35-kratno oziroma 0,25-kratno izpostavljenost ljudi pri priporočenem odmerku za človeka, niso bili ugotovljeni karcinogeni učinki.

Mutogeneza

Maribavir pri bakterijskem testu mutacij ni bil mutagen in pri mikronukleusnem testu kostnega mozga ni bil klastogen. V testih mišjega limfoma je maribavir pokazal mutageni potencial v odsotnosti presnovne aktivacije, v prisotnosti presnovne aktivacije pa so bili rezultati dvoumni. Dokazi na splošno kažejo, da maribavir nima genotoksičnega potenciala.

Razmnoževanje

Plodnost

V kombinirani študiji plodnosti in embriofetalnega razvoja pri podganah maribavir ni vplival na plodnost. Pri podganjih samcih so pri odmerkih ≥ 100 mg/kg/dan (ki so po ocenah manjši od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku za človeka) opazili zmanjšanje hitrosti spermijev v ravni črti, vendar brez vpliva na plodnost samcev.

Prenatalni in postnatalni razvoj

V kombinirani študiji plodnosti in embriofetalnega razvoja na podganah maribavir pri odmerkih do 400 mg/kg/dan ni bil teratogen in ni vplival na embriofetalno rast ali razvoj. Pri samicah so pri vseh testiranih odmerkih maribavirja, ki so bili toksični tudi za mater, opazili zmanjšanje števila živih zarodkov zaradi povečanega števila zgodnjih resorpcij in postimplantacijskih izgub ploda. Najmanjši odmerek je ustrežal približno polovični izpostavljenosti ljudi pri priporočenem odmerku za človeka. V pre- in postnatalni študiji razvojne toksičnosti, opravljeni na podganah, so pri odmerkih maribavirja ≥ 150 mg/kg/dan opazili zmanjšano preživetje mladičev zaradi slabe materinske nege in zmanjšanega prirasta telesne mase, povezanega z zamudo pri razvojnih mejnikih (neprirasel uhelj, odpiranje oči in ločevanje prepucija). Pri odmerku 50 mg/kg/dan postnatalni razvoj ni bil prizadet. Plodnost in uspešnost parjenja generacije F_1 ter njena zmožnost donositve in rojevanja živih potomcev ni bila prizadeta do odmerka 400 mg/kg/dan.

Pri kuncih maribavir ni bil teratogen pri odmerkih do 100 mg/kg/dan (približno 0,45-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku za človeka).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460(i))
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga.

polivinilalkohol (E1203)
makrogol (polietilenglikol) (E1521)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
briljantno modra FCF (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko.

Pakiranja po 28, 56 ali 112 (2 plastenki s po 56) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. november 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

LIVTENCITY 200 mg filmsko obložene tablete
maribavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg maribavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

112 filmsko obloženih tablet (2 platenki s po 56)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1672/001 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/22/1672/002 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/22/1672/003 112 filmsko obloženih tablet (2 plastenki s po 56)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

LIVTENCITY 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

LIVTENCITY 200 mg filmsko obložene tablete
maribavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg maribavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1672/001 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/22/1672/002 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/22/1672/003 112 filmsko obloženih tablet (2 platenki s po 56)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

LIVTENCITY 200 mg filmsko obložene tablete maribavir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo LIVTENCITY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo LIVTENCITY
3. Kako jemati zdravilo LIVTENCITY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LIVTENCITY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo LIVTENCITY in za kaj ga uporabljamo

LIVTENCITY je protivirusno zdravilo, ki vsebuje učinkovino maribavir.

To je zdravilo za zdravljenje odraslih, ki so imeli presaditev organa ali kostnega mozga in so se okužili s CMV (»citomegalovirusom«), ki ni izginil ali se je po jemanju drugega protivirusnega zdravila ponovno pojavil.

CMV je virus, ki ga ima veliko ljudi, ki so brez simptomov, in običajno ostane v telesu, ne da bi povzročil kakršno koli škodo. Če pa je vaš imunski sistem oslavljen po presaditvi organov ali kostnega mozga, je tveganje za bolezen s CMV večje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo LIVTENCITY

Ne jemljite zdravila LIVTENCITY

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:
 - o ganciklovir, (ki se uporablja za obvladovanje okužbe s CMV)
 - o valganciklovir (ki se uporablja za obvladovanje okužbe s CMV)

Če kar koli od navedenega velja za vas, zdravila LIVTENCITY ne smete vzeti. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli zdravilo LIVTENCITY.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se že zdravite s ciklosporinom, takrolimusom, sirolimusom ali everolimusom (zdravili za preprečevanje zavračanja presadkov) se pred začetkom jemanja zdravila LIVTENCITY posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Morda bodo potrebne dodatne krvne preiskave za preverjanje ravni teh zdravil v krvi. Visoke ravni teh zdravil lahko povzročijo resne neželene učinke.

Otroci in mladostniki

Zdravilo LIVTENCITY ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Zdravilo LIVTENCITY namreč ni bilo preizkušeno v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo LIVTENCITY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je zato, ker lahko zdravilo LIVTENCITY vpliva na delovanje drugih zdravil oziroma lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila LIVTENCITY. Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, ali je varno jemati zdravilo LIVTENCITY z drugimi zdravili.

Nekaterih zdravil ne smete jemati z zdravilom LIVTENCITY. Glejte seznam v poglavju »Ne jemljite zdravila LIVTENCITY«.

Povejte svojemu zdravniku tudi, če jemljete katero od naslednjih zdravil. To je zato, ker bo zdravnik morda moral spremeniti vašo zdravila ali njihov odmerek:

- rifabutin, rifampicin – za tuberkulozo (TB) ali povezane okužbe
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora za depresijo in težave s spanjem
- statini, kot so atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – za visok holesterol
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – navadno za krče ali epileptične napade (epilepsija)
- efavirenz, etravirin, nevirapin – uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV
- antacid (aluminijev in magnezijev hidroksid v obliki peroralne suspenzije) – za zgago ali prebavne motnje zaradi prekomerne količine želodčne kisline
- famotidin – za zgago ali prebavne motnje zaradi prekomerne količine želodčne kisline
- digoksin – zdravilo za srce
- klaritromicin – antibiotik
- ketokonazol in vorikonazol – za glivične okužbe
- diltiazem – zdravilo za srce
- dekstrometorfan – zdravilo proti kašlju
- varfarin – antikoagulant
- peroralni kontracepcijski steroidi – za preprečevanje zanositve
- midazolam – uporablja se kot pomirjevalo

Svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro lahko prosite za seznam zdravil, ki lahko vplivajo na zdravilo LIVTENCITY.

Nosečnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila LIVTENCITY v nosečnosti ni priporočljiva. Razlog za to je, da ga niso preučevali v nosečnosti in ni znano, ali bo zdravilo LIVTENCITY med nosečnostjo škodilo vašemu otroku.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojit, obvestite svojega zdravnika, preden vzamete to zdravilo. Med jemanjem zdravila LIVTENCITY dojenje ni priporočljivo. To je zato, ker ni znano, ali zdravilo LIVTENCITY lahko prehaja v materino mleko ali če bi to vplivalo na vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo LIVTENCITY nima vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo LIVTENCITY vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo LIVTENCITY

To zdravilo vedno jemljite točno tako, kot vam je naročil zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Priporočeni odmerek je 400 mg dvakrat na dan. To pomeni, da vzamete dve tableti zdravila LIVTENCITY po 200 mg zjutraj in še dve tableti po 200 mg zvečer. Zdravilo lahko vzamete s hrano ali brez nje, v obliki cele ali zdrobljene tablete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila LIVTENCITY, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila LIVTENCITY, takoj obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo LIVTENCITY

Če izpustite odmerek, in so do naslednjega rednega odmerka še manj kot 3 ure, izpustite izpuščen odmerek in nadaljujte z jemanjem zdravila po rednemu urniku. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo LIVTENCITY

Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati zdravila LIVTENCITY, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Z jemanjem zdravila LIVTENCITY v skladu s priporočili boste imeli najboljše možnosti za ozdravitev okužbe in/ali bolezni s CMV.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 oseb):

- spremembe v okusu stvari
- občutek slabosti (navzeja)
- driska
- slabo počutje (bruhanje)
- utrujenost (izčrpanost)

Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 od 10 oseb):

- povišane ravni zdravil, ki se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve vsadkov, v krvi
- bolečine v želodcu (trebuhu)
- izguba apetita
- glavobol
- izguba telesne teže

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila LIVTENCITY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo LIVTENCITY

- Učinkovina je maribavir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg maribavirja.
- Druge sestavine (pomožne snovi) zdravila so
- Jedro tablete:
- mikrokristalna celuloza (E460(i)), natrijev karboksimetilškrob (glejte poglavje 2), magnezijev stearat (E470b)
- Filmska obloga:
- Polivinil alkohol (E1203), makrogol (tj. polietilenglikol) (E1521), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), briljantno modra FCF (E133)

Izgled zdravila LIVTENCITY in vsebina pakiranja

LIVTENCITY 200 mg filmsko obložene tablete so modre ovalne izbočene tablete z vtisnjeno oznako »SHP« na eni strani oziroma »620« na drugi strani.

Tablete so pakirane v plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 28, 56 ali 112 (2 plastenki s po 56) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.