Detta dokument är den godkända produktinformationen för LIVTENCITY. De ändringar som har gjorts sedan tidigare procedur och som rör produktinformationen (EMEA/H/C/005787/II/0008) har markerats.

Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livtencity>

**BILAGA I**

PRODUKTRESUMÉ

BT_1000x858pxDetta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter.

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje tablett innehåller 200 mg maribavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett.

Blå, oval, konvex tablett, 15,5 mm lång, märkt med ”SHP” på ena sidan och ”620” på den andra.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

LIVTENCITY är avsett för behandling av cytomegalovirus (CMV)-infektion och/eller CMV-sjukdom som varit svårbehandlad (med eller utan resistens) vid en eller flera tidigare behandlingar, inklusive ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet, hos vuxna patienter som har genomgått transplantation av hematopoetiska stamceller eller solida organ.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av virushämmande medel bör beaktas.

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Behandling med LIVTENCITY ska initieras av läkare med erfarenhet av att behandla patienter som har genomgått transplantation av solida organ eller transplantation av hematopoetiska stamceller.

Dosering

Rekommenderad dos av LIVTENCITYär 400 mg (två tabletter à 200 mg) två gånger dagligen, vilket resulterar i en daglig dos på 800 mg, under 8veckor.Behandlingstiden kan behöva individanpassas utifrån den enskilda patientens kliniska behov.

Samtidig administrering av CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av LIVTENCITY och de starka inducerarna av CYP3A (cytokrom P450 3A) rifampicin, rifabutin och johannesört rekommenderas inte på grund av risken för minskad effekt av maribavir.

Om samtidig administrering av LIVTENCITY och andra starka eller måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, efavirenz, fenobarbital och fenytoin) inte kan undvikas, ska dosen LIVTENCITY ökas till 1 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Missad dos

Patienterna bör instrueras att om de har missat en dos av LIVTENCITY och påföljande dos ska tas inom 3 timmar, ska de hoppa över den missade dosen och fortsätta med det vanliga schemat. Patienterna ska inte fördubbla nästa dos eller ta mer än den ordinerade dosen.

Särskilda populationer

*Äldre patienter*

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

*Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av LIVTENCITY krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Administrering av LIVTENCITY till patienter med terminal njursjukdom (ESRD), med eller utan dialys, har inte studerats. Inga dosjusteringar förväntas behövas för dialyspatienter på grund av maribavirs höga plasmaproteinbindning (se avsnitt 5.2).

*Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av LIVTENCITY krävs för patienter med lätt (Child‑Pugh klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh klass B). Administrering av LIVTENCITY till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh klass C) har inte studerats.Det är okänt om exponering för maribavir ökar signifikant hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas försiktighet när LIVTENCITY administreras till patienter med gravt nedsatt leverfunktion(se avsnitt 5.2).

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av LIVTENCITY hos patienter under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

LIVTENCITY är endast avsett för oral användning och kan tas med eller utan mat. Den filmdragerade tabletten kan tas hel eller krossad. Den krossade tabletten kan även ges via nasogastrisk eller orogastrisk sond.

**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med ganciklovir eller valganciklovir (se avsnitt 4.5).

**4.4 Varningar och försiktighet**

Virologisk svikt under behandling och återfall efter behandling

Virologisk svikt kan inträffa under och efter behandling med LIVTENCITY. Virologiskt återfall under tidsperioden efter avslutad behandling inträffade ofta 4–8 veckor efter behandlingsavbrottet. Vissa maribavir pUL97-resistensassocierade substitutioner ger korsresistens mot ganciklovir och valganciklovir. CMV-DNA-nivåerna bör övervakas och resistensmutationer bör utredas hos patienter som inte svarar på behandlingen. Behandlingen bör avbrytas om resistensmutationer mot maribavir upptäcks.

CMV-sjukdom med CNS-engagemang

LIVTENCITY har inte studerats hos patienter med CMV-infektion med CNS-engagemang. Baserat på prekliniska data förväntas CNS-penetrationen av maribavir vara låg jämfört med plasmakoncentrationen (avsnitt 5.2 och 5.3). Därför förväntas inte LIVTENCITY vara effektivt för behandling av CMV-infektion med CNS-engagemang (t.ex. meningoencefalit).

Användning med immunsuppressiva medel

LIVTENCITY kan öka koncentrationen av immunsuppressiva medel som är cytokrom P450(CYP)3A/P-gp-substrat med snäva terapeutiska marginaler (inklusive takrolimus, ciklosporin, sirolimus och everolimus). Koncentrationen i plasma av dessa immunsuppressiva medel måste övervakas kontinuerligt under hela behandlingen med LIVTENCITY, särskilt efter in- och utsättning av LIVTENCITY, och doserna bör justeras vid behov (se avsnitt 4.5, 4.8 och 5.2).

Risk för biverkningar eller minskad terapeutisk effekt på grund av läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av LIVTENCITY och vissa läkemedel kan resultera i kända eller potentiellt signifikanta läkemedelsinteraktioner, varav en del kan leda till:

* kliniskt signifikanta biverkningar vid ökad exponering av samtidiga läkemedel.
* minskad terapeutisk effekt av LIVTENCITY.

Se tabell 1 för åtgärder för att förebygga och behandla dessa kända eller potentiellt signifikanta läkemedelsinteraktioner, inklusive doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Effekt av andra läkemedel på maribavir

Maribavir metaboliseras huvudsakligen av CYP3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A förväntas därmed påverka clearance av maribavir (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering av maribavir och läkemedel som hämmar CYP3A kan leda till ökade plasmakoncentrationer av maribavir (se avsnitt 5.2). Det behövs dock ingen dosjustering när maribavir administreras samtidigt med CYP3A-hämmare.

Samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A-inducerare (såsom rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz och johannesört) förväntas påtagligt sänka plasmakoncentrationerna av maribavir, vilket kan leda till minskad effekt. Därför bör alternativa läkemedel utan CYP3A-induktionspotential övervägas. Samtidig administrering av maribavir och de potenta CYP450 3A (CYP3A)-inducerarna rifampicin, rifabutin eller johannesört rekommenderas inte.

Om samtidig administrering av maribavir och andra starka eller måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, efavirenz, fenobarbital och fenytoin) inte kan undvikas, ska dosen maribavir höjas till 1 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Maribavirs effekt på andra läkemedel

Samtidig administrering av maribavir och valganciklovir/ganciklovir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Maribavir kan motverka den virushämmande effekten av ganciklovir och valganciklovir genom att hämma human CMV UL-97serin/treoninkinas, som krävs för aktivering/fosforylering av ganciklovir och valganciklovir (se avsnitt 4.3 och 5.1).

Vid terapeutiska koncentrationer förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner, om maribavir administreras samtidigt som substrat för CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 och 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; BSEP (bile salt export pump); MATE-protein (multidrug och toxin extrusion protein)/2K; organiska anjontransportörer (OAT)1; organiska katjontransportörer (OCT)1 och OCT2; organisk anjontransportpolypeptid (OATP)1B1 och OATP1B3, baserat på *in vitro* och kliniska resultat av interaktioner (tabell 1 och avsnitt 5.2).

Maribavir fungerade som inducerare av CYP1A2-enzym *in vitro*. Det finns inga kliniska uppgifter som kan utesluta risk för interaktioner via induktion av CYP1A2 *in vivo*. Därför bör samtidig administrering av maribavir och läkemedel som är känsliga CYP1A2-substrat och som har snävt terapeutiskt fönster (t.ex. tizanidin och teofyllin) undvikas. Det finns risk för att effekten hos CYP1A2-substraten uteblir.

Samtidig administrering av maribavir ledde till ökade plasmakoncentrationer av takrolimus (se tabell 1). När de immunsuppressiva medlen takrolimus, ciklosporin, everolimus eller sirolimus administreras samtidigt med maribavir ska koncentrationerna av de immunsuppressiva medlen kontrolleras med täta mellanrum under hela behandlingen med maribavir, särskilt efter in- och utsättning av maribavir, och dosen ska justeras efter behov (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Maribavir hämmade P-gp-transportören *in*v*itro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. I en klinisk studie ökade samtidig administrering av maribavir plasmakoncentrationen av digoxin (se tabell 1). Försiktighet bör därför iakttas när maribavir och känsliga P-gp-substrat (t.ex. digoxin, dabigatran) administreras samtidigt. Serumkoncentrationerna av digoxin bör övervakas och digoxindosen måste eventuellt reduceras vid behov (se tabell 1).

Maribavir hämmade BCRP-transportören *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Därför förväntas samtidig administrering av maribavir och känsliga BCRP-substrat, såsom rosuvastatin, öka exponeringen för dessa och leda till biverkningar.

Maribavir hämmar OAT3 *in vitro*. Därför kan plasmakoncentrationen av läkemedel som transporteras av OAT3 öka (t.ex. ciprofloxacin, imipenem och cilastatin).

Maribavir hämmar MATE1 *in vitro*. Det är inte känt om samtidig administrering av maribavir och känsliga MATE1-substrat (t.ex. metformin) kan leda till kliniskt relevanta interaktioner; kliniska data saknas.

Allmän information

Om dosjusteringar av samtidiga läkemedel görs på grund av behandling med maribavir, ska doserna åter justeras efter avslutad behandling med maribavir. Tabell 1 innehåller en förteckning över fastställda eller potentiellt kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner. De läkemedelsinteraktioner som beskrivs baseras på studier som utförts med maribavir eller förutses kunna förekomma med maribavir (se avsnitt 4.4 och 5.2).

**Tabell 1: Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel**

| **Läkemedel uppdelade efter terapiområden** | **Effekt på kvoten för det geometriska medelvärdet (90 % KI)**  **(sannolik verkningsmekanism)** | **Rekommendation gällande samtidig administrering med maribavir** |
| --- | --- | --- |
| **Syrareducerande medel** | | |
| antacida (oral suspension med aluminium- och magnesiumhydroxid)  (20 ml enkeldos, 100 mg enkeldos maribavir) | ↔ maribavir  AUC 0,89 (0,83; 0,96)  Cmax 0,84 (0,75; 0,94) | Ingen dosjustering krävs. |
| famotidin | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↔ maribavir | Ingen dosjustering krävs. |
| pantoprazol | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↔ maribavir | Ingen dosjustering krävs. |
| omeprazol | ↔ maribavir  ↑ plasmakoncentrationsförhållandet omeprazol/5-hydroxyomeprazol  1,71 (1,51, 1,92) 2 timmar efter dosadministrering  (CYP2C19-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| **Antiarytmika** | | |
| digoxin  (0,5 mg enkeldos, 400 mg maribavir två gånger dagligen) | ↔ digoxin  AUC 1,21 (1,10; 1,32)  Cmax 1,25 (1,13; 1,38)  (P‑gp-hämning) | Iaktta försiktighet när maribavir och digoxin administreras samtidigt. Övervaka serumkoncentrationen av digoxin. Dosen av känsliga P-gp-substrat, som t. ex. digoxin, kan behöva sänkas vid samtidig administrering med maribavir. |
| **Antibiotika** | | |
| klaritromycin | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↑ maribavir  (CYP3A-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| **Antiepileptika** | | |
| karbamazepin  fenobarbital  fenytoin | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↓ maribavir  (CYP3A-induktion) | En dosjustering av maribavir till 1 200 mg två gånger dagligen rekommenderas vid samtidig administrering med dessa antiepileptika. |
| **Läkemedel mot svamp** | | |
| ketokonazol  (400 mg enkeldos, 400 mg maribavir enkeldos) | ↑ maribavir  AUC 1,53 (1,44; 1,63)  Cmax 1,10 (1,01; 1,19)  (CYP3A- och P-gp-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| vorikonazol  (200 mg två gånger dagligen, 400 mg maribavir två gånger dagligen) | Förväntat:  ↑ maribavir  (CYP3A-hämning)  ↔ vorikonazol  AUC 0,93 (0,83; 1,05)  Cmax 1,00 (0,87; 1,15)  (CYP2C19-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| **Blodtryckssänkande medel** | | |
| diltiazem | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↑ maribavir  (CYP3A-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| **Antimykobakteriella medel** | | |
| rifabutin | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↓ maribavir  (CYP3A-induktion) | Samtidig administrering av maribavir och rifabutin rekommenderas inte på grund av risken för minskad effekt av maribavir. |
| rifampicin  (600 mg en gång dagligen, 400 mg maribavir två gånger dagligen) | ↓ maribavir  AUC 0,40 (0,36; 0,44)  Cmax 0,61 (0,52; 0,72)  Cdalvärde 0,18 (0,14; 0,25)  (CYP3A- och CYP1A2-induktion) | Samtidig administrering av maribavir och rifampin rekommenderas inte på grund av risken för minskad effekt av maribavir. |
| **Hostdämpande medel** | | |
| dextrometorfan  (30 mg enkeldos, 400 mg maribavir två gånger dagligen) | ↔ dextrorfan  AUC 0,97 (0,94; 1,00)  Cmax 0,94 (0,88; 1,01)  (CYP2D6-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| **CNS-stimulerande medel** | | |
| **Växtbaserade läkemedel** | | |
| Johannesört (*Hypericum perforatum*) | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↓ maribavir  (CYP3A-induktion) | Samtidig administrering av maribavir och johannesört rekommenderas inte på grund av risken för minskad effekt av maribavir. |
| **Virushämmande medel mot hiv** | | |
| **Omvända transkriptashämmare av icke-nukleosidtyp** | | |
| Efavirenz  Etravirin  Nevirapin | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↓ maribavir  (CYP3A-induktion) | En dosjustering av maribavir till 1 200 mg två gånger dagligen rekommenderas vid samtidig administrering med dessa omvända transkriptashämmare av icke-nukleosidtyp. |
| **Omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp** | | |
| Tenofovirdisoproxil  Tenofoviralafenamid  Abakavir  Lamivudin  Emtricitabin | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↔ maribavir  ↔ omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp | Ingen dosjustering krävs. |
| **Proteashämmare** | | |
| ritonavirförstärkta proteashämmare (atazanavir, darunavir, lopinavir) | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↑ maribavir  (CYP3A-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| **Integrashämmare** | | |
| dolutegravir | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↔ maribavir  ↔ dolutegravir | Ingen dosjustering krävs. |
| **HMG-CoA-reduktashämmare** | | |
| atorvastatin  fluvastatin  simvastatin | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↑ HMG‑CoA-reduktashämmare  (BCRP-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| rosuvastatina | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↑ rosuvastatin  (BCRP-hämning) | Patienten ska övervakas noggrant avseende rosuvastatin-relaterade händelser, särskilt förekomst av myopati och rabdomyolys. |
| **Immunsuppressiva medel** | | |
| ciklosporina  everolimusa  sirolimusa | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↑ ciklosporin, everolimus, sirolimus  (CYP3A/P‑gp-hämning) | Kontrollera koncentrationen av ciklosporin, everolimus och sirolimus med täta mellanrum, särskilt efter in- och utsättning av maribavir, och justera dosen efter behov. |
| takrolimusa | ↑ takrolimus  AUC 1,51 (1,39; 1,65)  Cmax 1,38 (1,20; 1,57)  Cdalvärde 1,57 (1,41; 1,74)  (CYP3A/P-gp-hämning) | Kontrollera takrolimuskoncentrationen med täta mellanrum, särskilt efter in- och utsättning av maribavir, och justera dosen efter behov. |
| **Orala antikoagulantia** | | |
| warfarin  (10 mg enkeldos, 400 mg maribavir två gånger dagligen) | ↔ S‑warfarin  AUC 1,01 (0,95; 1,07)  (CYP2C9-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| **Orala preventivmedel** | | |
| systemiskt verkande orala kontraceptiva steroider | Interaktionen har inte studerats.  Förväntat:  ↔ orala kontraceptiva steroider  (CYP3A-hämning) | Ingen dosjustering krävs. |
| **Sederande medel** | | |
| midazolam  (0,075 mg/kg enkeldos, 400 mg maribavir två gånger dagligen i 7 dagar) | ↔ midazolam    AUC 0,89 (0,79; 1,00)  Cmax 0,82 (0,70; 0,96) | Ingen dosjustering krävs. |

↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen förändring

KI = konfidensintervall

\* AUC0–∞ för enkeldos, AUC0–12 för dosering två gånger dagligen.

Observera: Tabellen är inte uttömmande men ger exempel på kliniskt relevanta interaktioner.

a Se respektive förskrivningsinformation.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Graviditet

Det finns inga data om användning av maribavir hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). LIVTENCITY rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Maribavir förväntas inte påverka plasmakoncentrationen av systemiskt verkande orala kontraceptiva steroider (se avsnitt 4.5).

Amning

Det är okänt om maribavir eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska därför avbrytas under behandling med LIVTENCITY.

Fertilitet

Det har inte gjorts några fertilitetsstudier med LIVTENCITY hos människa. Inga effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga sågs hos råttor i en kombinerad studie av fertilitet och embryo- och fosterutveckling, men en minskning av spermiernas linjära hastighet sågs vid doser ≥ 100 mg/kg/dag (vilket beräknas vara < 1 gånger humanexponering vid den rekommenderade dosen för människa (recommended human dose [RHD])). Vid prekliniska studier på råttor och apor sågs inga effekter på reproduktionsorganen hos vare sig han- eller honindivider (se avsnitt 5.3)*.*

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

LIVTENCITY har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsrapporter samlades in under behandlings- och uppföljningsfaserna till slutet av studievecka 20 i fas 3-studien (se avsnitt 5.1). Den genomsnittliga exponeringstiden (SD) för LIVTENCITY var 48,6 (13,82) dagar med ett maximum på 60 dagar. De vanligast rapporterade biverkningarna som förekom hos minst 10 % av patienterna i LIVTENCITY-gruppen var: smakstörningar (46 %), illamående (21 %), diarré (19 %), kräkningar (14 %) och trötthet (12 %). De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna var diarré (2 %) och illamående, viktminskning, trötthet, ökad nivå av immunsuppressiva läkemedel samt kräkningar (alla med en förekomst på < 1 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna redovisas nedan efter organsystem (SOC) och frekvens. Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) och mycket sällsynta (< 1/10 000).

**Tabell 2: Biverkningar som identifierats vid behandling med LIVTENCITY**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organsystem (SOC)** | **Frekvens** | **Biverkningar** |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | Mycket vanliga | Smakstörningar\* |
| Vanliga | Huvudvärk |
| **Magtarmkanalen** | Mycket vanliga | Diarré, illamående, kräkningar |
| Vanliga | Buksmärta, övre delen av buken |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | Mycket vanliga | Trötthet |
| Vanliga | Minskad aptit |
| **Undersökningar** | Vanliga | Ökad nivå av immunsuppressiva läkemedel\*, viktminskning |

Beskrivning av utvalda biverkningar\*

*Smakstörningar*

Smakstörningar (bestående av de rapporterade biverkningarna (PT, preferred terms) ageusi, dysgeusi, hypogeusi och smakstörning) förekom hos 46 % av patienterna som behandlades med LIVTENCITY. Dessa biverkningar ledde i sällsynta fall till utsättning av LIVTENCITY (0,9 %) och var generellt övergående, antingen under behandling (37 %) eller inom 7 dagar (medianlängd; Kaplan-Meier-skattning, 95 % KI: 4–8 dagar) efter att behandlingen satts ut.

*Ökade plasmakoncentrationer av immunsuppressiva medel*

Ökad koncentration av immunsuppressiva läkemedel (bestående av de föredragna termerna ökad koncentration av immunsuppressiva läkemedel och ökad koncentration av läkemedel) förekom hos 9 % av patienterna som behandlades med LIVTENCITY. LIVTENCITY kan öka läkemedelskoncentrationen av immunsuppressiva medel som är CYP3A- och/eller P-gp-substrat med snäva terapeutiska intervall (inklusive takrolimus, ciklosporin, sirolimus och everolimus). (Se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Överdosering**

I studie 303 inträffade en oavsiktlig överdosering med en extra enkeldos hos 1 patient under behandlingsdag 13 med LIVTENCITY (1 200 mg total daglig dos). Inga biverkningar rapporterades.

I studie 202 exponerades 40 patienter för doser på 800 mg två gånger dagligen, medan 40 patienter exponerades för 1 200 mg två gånger dagligen i cirka 90 dagar i genomsnitt. I studie 203 exponerades 40 patienter för doser på 800 mg två gånger dagligen, medan 39 patienter exponerades för 1 200 mg två gånger dagligen i högst 177 dagar. Det fanns inga märkbara skillnader i säkerhetsprofilen i någon av studierna jämfört med gruppen som fick 400 mg två gånger dagligen i studie 303, där patienterna fick maribavir i högst 60 dagar.

Det finns ingen känd specifik antidot mot maribavir. Vid överdosering bör patienten övervakas avseende biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in. På grund av maribavirs höga plasmaproteinbindning är det osannolikt att dialys signifikant minskar plasmakoncentrationen av maribavir.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AX10.

Verkningsmekanism

Maribavir är en kompetitiv hämmare av proteinkinaset UL97. Serin/treoninkinaset UL97 hämmas under den virala DNA-replikationsfasen genom att kompetitivt hämma bindningen av ATP till kinasets ATP-bindningsställe, utan att konkatemerens mognadsprocess påverkas. Förhindrar fosfotransferasaktivitet som krävs för CMV DNA-replikation och mognad, inkapsling och utsöndring från kärnan.

Virushämmande aktivitet

Maribavir hämmade human CMV-replikation när man testade för ”virus yield reduction”, DNA-hybridisering och ”plaque reduction” i humana fibroblastcellinjer i lungan (MRC-5), humana embryonala njurceller (HEK) och humana fibroblastceller i förhuden (MRHF). EC50-värdena varierade från 0,03 till 2,2 µM beroende på cellinje och effektmått för respektive analys. Maribavirs virushämmande aktivitet vid cellodling har också utvärderats gentemot kliniska isolat av CMV. Medianvärdena för EC50 var 0,1 μM (n = 10, intervall 0,03–0,13 μM) vid analys med DNA-hybridisering och 0,28 μM (n = 10, intervall 0,12–0,56 μM) vid ”plaque reduction”-analys. Ingen signifikant skillnad sågs på EC50-värdena mellan de fyra glykoprotein B-genotyperna av humant CMV (N = 2 (gB1), 1 (gB2), 4 (gB3) och 1 (gB4)).

Kombinerad virushämmande aktivitet

När maribavir testades *in vitro* i kombination med andra virushämmande föreningar sågs stark antagonism vid kombination med ganciklovir.

Ingen antagonism sågs i kombination med cidofovir, foskarnet och letermovir.

Virusresistens

*Vid cellodling*

Maribavir påverkar inte det UL54-kodade DNA-polymeras som vid vissa mutationer ger resistens mot ganciklovir/valganciklovir, foskarnet och/eller cidofovir. Mutationer som ger resistens mot maribavir har identifierats på genen UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L och Y617del. Dessa mutationer ger en resistens som varierar mellan en 3,5-faldig och en > 200-faldig ökning av EC50-värdena. Varianter av UL27-genen (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC och 301-311del) gav endast lätt maribavirresistens (< 5-faldig ökning av EC50), medan L335P gav hög maribavirresistens.

*I kliniska studier*

I fas 2-studierna 202 och 203 utvärderades maribavir hos 279 transplanterade patienter (hematopoetiska stamceller eller solida organ). Hos 23 av 29 patienter som initialt uppnått viral clearance, och senare, medan de stått på maribavir, fått återfall av CMV-infektionen, visade pUL97-genotypningsdata efter behandling att 17 patienter hade mutation T409M eller H411Y och 6 patienter hade mutation C480F. Av 25 patienter som inte svarat på > 14 dagars maribavirbehandling hade 9 patienter mutation T409M eller H411Y och 5 patienter mutation C480F. Ytterligare pUL27-genotypning utfördes på 39 patienter i studie 202 och 43 patienter i studie 203. Den enda resistensassocierade aminosyrasubstitutionen i pUL27 som inte påvisades vid baslinjen var G344D. En fenotypisk analys av pUL27- och pUL97-rekombinanter visade att pUL97-mutationerna T409M, H411Y och C480F gav 78-faldiga (T409M), 15-faldiga (H411Y) och 224-faldiga (C480F) ökningar av EC50 för maribavir jämfört med vildtypsstammen. pUL27-mutationen G344D visade däremot ingen skillnad i EC50 för maribavir jämfört med vildtypsstammen.

I fas 3 studien 303, där maribavir utvärderades hos patienter med fenotypisk resistens mot valganciklovir/ganciklovir, utfördes en DNA-sekvensanalys av de fullständiga kodningsregionerna i pUL97 och pUL27 på 134 parade sekvenser från patienter som behandlats med maribavir. De behandlingsrelaterade pUL97-substitutionerna F342Y (4,5‑faldig ökning), T409M (78‑faldig ökning), H411L/N/Y (69-/9-/12‑faldig ökning vardera) och/eller C480F (224‑faldig ökning) påvisades hos 60 patienter och var relaterade till uteblivet terapisvar (47 patienter med behandlingssvikt och 13 patienter med återfall). En patient med pUL27-substitutionen L193F (2,6‑faldigt minskad känslighet för maribavir) vid baslinjen uppnådde inte primärt effektmått. Dessutom var följande mutationer relaterade till uteblivet terapisvar: F342Y+T409M+H411N (78‑faldig), C480F+H411L+H411Y (224‑faldig), F342Y+H411Y (56‑faldig), T409M+C480F (224‑faldig), H411Y+C480F (224‑faldig), H411N+C480F (224‑faldig) och T409M+H411Y (78‑faldig).

Korsresistens

Korsresistens har observerats mellan maribavir och ganciklovir/valganciklovir vid cellodling och i kliniska studier. I fas 3-studien 303 hade totalt 46 patienter i maribavirarmen behandlingsuppkomna resistensassocierade substitutioner (RAS) mot den behandling som tilldelats av prövaren (IAT). Av dessa patienter hade 24 behandlingsrelaterade C408F eller F342Y RAS, vilka båda är korsresistenta mot såväl ganciklovir/valganciklovir som mot maribavir. Av dessa 24 patienter uppnådde 1 patient (4 %) primärt effektmått. Av alla 46 patienter uppnådde endast nio patienter primärt effektmått. De resistensassocierade pUL97 vGCV/GCV -substitutionerna F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L och Y617del minskar känsligheten för maribavir > 4,5‑faldigt. Andra vägar till resistens mot ganciklovir/valganciklovir har inte utvärderats avseende korsresistens mot maribavir. De DNA-polymerassubstitutioner av pUL54 som ger resistens mot ganciklovir/valganciklovir, cidofovir eller foskarnet var fortsatt känsliga för maribavir.

pUL97-substitutionerna F342Y och C480F associeras med behandlingsrelaterad maribavirresistens som ger > 1,5‑faldigt nedsatt känslighet för ganciklovir/valganciklovir, en nedsättning som är associerad med fenotypisk resistens mot ganciklovir/valganciklovir. Den kliniska betydelsen av dessa substitutioners korsresistens mot ganciklovir/valganciklovir har inte fastställts. Maribavirresistenta virus var fortsatt känsliga mot cidofovir och foskarnet. Det finns inte heller några rapporter om pUL27-substitutioner associerade med maribavirresistens som utvärderats avseende korsresistens mot ganciklovir/valganciklovir, cidofovir eller foskarnet. Med tanke på avsaknaden av resistensassocierade substitutioner för dessa läkemedel som mappas till pUL27, förväntas ingen korsresistens för pUL27-substitutioner av maribavir*.*

Klinisk effekt

LIVTENCITY utvärderades i en randomiserad, öppen, aktiv‑kontrollerad multicenterstudie i fas 3 (studie SHP620‑303) i syfte att påvisa överlägsenhet. Effekt och säkerhet utvärderades för behandling med LIVTENCITY jämfört med behandling tilldelad av prövaren (Investigator Assigned Treatment, IAT) hos 352 transplanterade patienter (hematopoetiska stamceller eller solida organ) med CMV-infektioner som inte svarat på behandling med ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir, inklusive CMV-infektioner med eller utan bekräftad resistens mot ett eller flera CMV‑hämmande medel. Svårbehandlad CMV-infektion definierades som dokumenterad utebliven minskning > 1 log10 av koncentrationen av CMV-virusets DNA i helblod eller plasma efter en 14-dagars eller längre behandlingsperiod med intravenöst ganciklovir/oralt valganciklovir, intravenöst foskarnet eller intravenöst cidofovir. Denna definition gällde aktuell CMV-infektion och det senast administrerade CMV‑hämmande medlet.

Patienterna stratifierades efter transplantationstyp (hematopoetiska stamceller respektive solida organ) och uppmätta DNA-nivåer vid screening. Därefter randomiserades de i förhållandet 2:1 till att få LIVTENCITY 400 mg två gånger dagligen eller IAT (ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir) under en behandlingsperiod på 8 veckor och en uppföljningsfas på 12 veckor.

Medelåldern hos patienterna var 53 år och de flesta var män (61 %), vita (76 %) av icke-latinamerikansk etnicitet (83 %), med likartad fördelning mellan de två behandlingsarmarna. Sjukdomskarakteristika vid baslinjen sammanfattas i tabell 3 nedan.

**Tabell 3: Sammanfattning av sjukdomsprofil vid baslinjen i studie 303**

| **Karakteristika** | **IAT** | **LIVTENCITY** **400 mg två gånger dagligen** |
| --- | --- | --- |
|  | **(N = 117)** | **(N = 235)** |
| **IAT-behandling före randomisering, n (%)b** |  |  |
| Ganciklovir/valganciklovir | 98 (84) | 204 (87) |
| Foskarnet | 18 (15) | 27 (12) |
| Cidofovir | 1 (1) | 4 (2) |
| **IAT-behandling efter randomisering, n (%)** |  |  |
| Foskarnet | 47 (41) | Ej tillämpligt |
| Ganciklovir/valganciklovir | 56 (48) | Ej tillämpligt |
| Cidofovir | 6 (5) | Ej tillämpligt |
| Foskarnet + ganciklovir/valganciklovir | 7 (6) | Ej tillämpligt |
| **Transplantationstyp, n (%)** |  |  |
| Hematopoetiska stamceller | 48 (41) | 93 (40) |
| Solida organc | 69 (59) | 142 (60) |
| Njured | 32 (46) | 74 (52) |
| Lungad | 22 (32) | 40 (28) |
| Hjärtad | 9 (13) | 14 (10) |
| Multiplad | 5 (7) | 5 (4) |
| Leverd | 1 (1) | 6 (4) |
| Bukspottkörteld | 0 | 2 (1) |
| Tarmd | 0 | 1 (1) |
| **Koncentration av CMV-virusets DNA enligt rapporter från centralt laboratorium, n (%)**e |  |  |
| Hög | 7 (6) | 14 (6) |
| Medel | 25 (21) | 68 (29) |
| Låg | 85 (73) | 153 (65) |
| **Symtomatisk CMV-infektion vid baslinjen**f |  |  |
| Nej | 109 (93) | 214 (91) |
| Jaf | 8 (7) | 21 (9) |
| CMV-syndrom (endast transplantation av solida organ), n (%)d, f, g | 7 (88) | 10 (48) |
| Vävnadsinvasiv sjukdom, n (%)f, d, g | 1 (13) | 12 (57) |

CMV = cytomegalovirus, DNA = deoxiribonukleinsyra, HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation, IAT = Investigator Assigned Treatment (CMV-hämmande behandling tilldelad av prövaren), max = maximum, min = minimum, N = antal patienter, SOT = transplantation av solida organ.

a Baslinjen definierades som det sista värdet på eller före datumet för den första dosen av den i studien tilldelade behandlingen, alternativt datumet för randomisering för dem som inte fick någon behandling tilldelad i studien.

b Procentandelarna baseras på antalet randomiserade patienter i respektive kolumn. Det senaste CMV-hämmande medlet, för att bekräfta kriterierna avseende svårbehandlad CMV-infektion/CMV-sjukdom.

c Den senaste transplantationen.

d Procentandelarna baseras på antalet patienter i kategorin.

e Virusbelastningen definierades för analys av det centrala speciallaboratoriets qPCR-resultat av plasmakoncentrationen av CMV-virusets DNA vid baslinjen som hög (≥ 91 000 IE/ml), medel (≥ 9 100 och < 91 000 IE/ml) och låg (< 9 100 IE/ml).

f Bekräftad av bedömningskommittén (Effektmått Adjudication Committee, EAC).

g Patienterna kunde ha CMV-syndrom och vävnadsinvasiv sjukdom.

Det primära effektmåttet var bekräftad clearance av CMV-viremi (plasmakoncentrationen av CMV-virusets DNA under den nedre kvantifieringsgränsen (< LLOQ, lower limit of quantification, dvs. < 137 IE/ml)) vid vecka 8, oavsett om någon av de i studien tilldelade behandlingarna sattes ut före slutet av den föreskrivna 8-veckorsbehandlingen. Det viktigaste sekundära effektmåttet var clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV-infektion vid vecka 8 med bibehållen behandlingseffekt fram till studievecka 16. Kontroll av symtom på CMV-infektion definierades, för de patienter som var symtomatiska vid baslinjen, som att den organinvasiva sjukdomen eller CMV-syndromet försvann eller förbättrades. För de patienter som var asymtomatiska vid baslinjen var definitionen inga nya symtom.

Avseende det primära effektmåttet var LIVTENCITY överlägset IAT (56 % respektive 24 %, p < 0,001). Avseende det viktigaste sekundära effektmåttet uppnådde 19 % i LIVTENCITY-gruppen både clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV-infektion jämfört med 10 % i IAT-gruppen (p = 0,013) (se tabell 4).

**Tabell 4: Analys av det primära och det viktigaste sekundära effektmåttet (randomiserad uppsättning) i studie 303**

|  | **IAT**  **(N = 117) n (%)** | **LIVTENCITY 400 mg två gånger dagligen (N = 235) n (%)** |
| --- | --- | --- |
| **Primärt effektmått: Clearance av CMV-viremi vid vecka 8** | | |
| Totalt |  |  |
| Patienter som uppnått detta effektmått | 28 (24) | 131 (56) |
| Justerad skillnad i andel som uppnått detta effektmått (95 % KI)a |  | 32,8 (22,8; 42,7) |
| p-värde: justerata |  | < 0,001 |
| **Viktigaste sekundära effektmåttet: Clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV-infektionb vid vecka 8 med bibehållen behandlingseffekt fram till studievecka 16b** | | |
| Totalt |  |  |
| Patienter som uppnått detta effektmått | 12 (10) | 44 (19) |
| Justerad skillnad i andel som uppnått detta effektmått (95 % KI)a |  | 9,45 (2,0; 16,9) |
| p-värde: justerata |  | 0,013 |

KI = konfidensintervall; CMV = cytomegalovirus; HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation; IAT = Investigator Assigned Treatment (CMV-hämmande behandling tilldelad av prövaren); N = antal patienter; SOT = transplantation av solida organ.

a Cochran-Mantel-Haenszel-viktad genomsnittlig metod användes för den justerade skillnaden i andel (maribavir–IAT), motsvarande 95 % KI och p‑värde efter justering för transplantationstyp och baslinjevärde för plasmakoncentration av CMV-virusets DNA.

b Kontroll av symtom på CMV-infektion definierades, för de patienter som var symtomatiska vid baslinjen, som att den organinvasiva sjukdomen eller CMV-syndromet försvann eller förbättrades. För de patienter som var asymtomatiska vid baslinjen var definitionen inga nya symtom.

Behandlingseffekten var konsekvent genom transplantationstyp, åldersgrupp och närvaro av CMV-syndrom/sjukdom vid baslinjen. LIVTENCITY var dock mindre effektivt hos patienter med förhöjda CMV DNA-nivåer (≥ 50 000 IE/ml) och patienter utan genotypisk resistens (se tabell 5).

**Tabell 5: Procentandel responders enligt undergrupp i studie 303**

|  | **IAT**  **(N = 117)** | | **LIVTENCITY 400 mg två gånger dagligen (N = 235)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n/N** | **%** | **n/N** | **%** |
| **Transplantationstyp** | | | | |
| SOT | 18/69 | 26 | 79/142 | 56 |
| HSCT | 10/48 | 21 | 52/93 | 56 |
| **Baslinje CMV DNA virusbelastning** | | | | |
| Låg | 21/85 | 25 | 95/153 | 62 |
| Medel/hög | 7/32 | 22 | 36/82 | 44 |
| **Genotypisk resistens mot andra CMV-hämmande medel** | | | | |
| Ja | 15/70 | 21 | 76/121 | 63 |
| Nej | 10/33 | 30 | 42/96 | 44 |
| **CMV-syndrom/sjukdom vid baslinjen** | | | | |
| Ja | 1/8 | 13 | 10/21 | 48 |
| Nej | 27/109 | 25 | 121/214 | 57 |
| **Åldersgrupp** | | | | |
| 18–44 år | 8/32 | 25 | 28/55 | 51 |
| 45–64 år | 19/69 | 28 | 71/126 | 56 |
| ≥ 65 år | 1/16 | 6 | 32/54 | 59 |

CMV = cytomegalovirus, DNA **=**deoxyribonukleisyra, HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation, SOT = transplantation av solida organ

Återfall

Det sekundära effektmåttet återfall av CMV-viremi rapporterades hos 57 % av patienterna som behandlats med maribavir och hos 34 % av patienterna som behandlats enligt IAT. Av dessa hade 18 % i maribavirgruppen återfall av CMV-viremi under den tid de fick behandling jämfört med 12 % i IAT-gruppen. Återfall av CMV-viremi under uppföljningsperioden förekom hos 39 % av patienterna i maribavirgruppen och hos 22 % av patienterna i IAT-gruppen.

Total mortalitet: Den totala mortaliteten bedömdes för hela studieperioden. En liknande andel av patienterna i de båda behandlingsgrupperna avled under prövningen (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för LIVTENCITY för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av cytomegalovirusinfektioner (se avsnitt 4.2).

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Maribavirs farmakologiska aktivitet beror på modersubstansen. Farmakokinetiken för maribavir har karakteriserats efter oral administrering till friska patienter och transplanterade patienter. Maribavirexponeringen ökade ungefär dosproportionellt. Hos friska patienter var det geometriska medelvärdet för AUC0-t, Cmax och Cdalvärde vid steady state 101 µg\*timme/ml, 16,4 µg/ml respektive 2,89 µg/ml efter oral administrering av maribavir 400 mg två gånger dagligen.

Nedan visas maribavirexponeringen för transplanterade patienter vid steady state efter oral administrering av doser på 400 mg två gånger dagligen, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Steady state uppnåddes på 2 dagar, med en ackumuleringsgrad på 1,47 för AUC och 1,37 för Cmax. Den intraindividuella variabiliteten (< 22 %) och den interindividuella variabiliteten (< 37 %) för de farmakokinetiska parametrarna för maribavir är låga till måttliga.

**Tabell 6: Farmakokinetiska egenskaper för maribavir hos transplanterade patienter enligt en populationsfarmakokinetisk analys**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parameter GM (% CV)** | **AUC0-tau**  **µg\*timmar/ml** | **Cmax**  **µg/ml** | **Cdalvärde**  **µg/ml** |
| 400 mg maribavir två gånger dagligen | 142 (48,5 %) | 20,1 (35,5 %) | 5,43 (85,9 %) |
| GM: Geometriskt medelvärde, % CV: Den geometriska variationskoefficienten | | | |

Absorption

Maribavir absorberades snabbt och uppnådde maximal plasmakoncentration 1,0 till 3,0 timmar efter administrering. Maribavirexponeringen påverkas inte om tabletten krossas, om krossad tablett administreras via nasogastrisk eller orogastrisk sond eller om maribavir ges samtidigt som protonpumpshämmare, histamin-H2-receptorantagonister (H2-blockerare) eller antacida.

*Effekt av mat*

Hos friska patienter hade oral administrering av en enkeldos på 400 mg maribavir tillsammans med en måltid med hög fetthalt och högt kaloriinnehåll ingen effekt på den totala exponeringen (AUC) och ledde till en 28-procentig minskning av Cmax för maribavir, vilket inte ansågs vara kliniskt relevant.

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser uppskattas den skenbara distributionsvolymen vid steady state till 24,9 liter.

Bindningen av maribavir till humana plasmaproteiner *in vitro* var 98,0 % i koncentrationsintervallet 0,05–200 μg/ml. Proteinbindningen av maribavir *ex vivo* (98,5–99,0 %) överensstämde med *in vitro*-data, utan någon uppenbar skillnad mellan friska patienter, patienter med (måttligt) nedsatt leverfunktion eller (lätt, måttligt eller kraftigt) nedsatt njurfunktion, patienter med hiv (humant immunbristvirus) och transplanterade patienter.

Maribavir kan passera blod‑hjärnbarriären hos människa, men CNS-penetrationen förväntas vara låg i relation till plasmakoncentrationen (avsnitt 4.4 och 5.3).

*In vitro*-data tyder på att maribavir är substrat för transportörerna P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistent protein (breast cancer resistance protein, BCRP) och organisk katjontransportör 1 (OCT1). Ändringarna i koncentrationen av maribavir i plasma på grund av hämning av P‑gp/BCRP/OCT1 var inte kliniskt relevanta.

Metabolism

Maribavir elimineras primärt genom levermetabolism via CYP3A4 (primär metabolismväg metaboliserad fraktion uppskattas till minst 35 %), med sekundärt bidrag från CYP1A2 (metaboliserad fraktion uppskattad till högst 25 %). Maribavirs huvudsakliga metabolit bildas genom N-dealkylering av isopropyldelen och anses vara farmakologiskt inaktiv. Metabolisk kvot för denna huvudmetabolit i plasma var 0,15–0,20. Flera UGT-enzymer, nämligen UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 och eventuellt UGT1A9, är inblandade i glukuronideringen av maribavir hos människa, men *in vitro*-data visar att glukuronideringens bidrag till total clearance av maribavir är lågt.

Baserat på *in vitro*-studier medieras inte maribavirs metabolism av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 eller UGT2B15.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering ur kroppen och oralt clearance för maribavir har uppskattats till 4,3 timmar respektive 2,67 l/timme för transplanterade patienter. Efter oral administrering av en enkeldos [14C]‑maribavir återfanns cirka 61 % av radioaktiviteten i urin och 14 % i feces, främst som huvudmetabolit och inaktiv metabolit. Urinutsöndringen av oförändrat maribavir är minimal.

Särskilda populationer

*Nedsatt njurfunktion*

Ingen kliniskt signifikant effekt av lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (uppmätt kreatininclearance från 12 till 70 ml/min) sågs på maribavirs totala farmakokinetiska parametrar efter en enkeldos på 400 mg maribavir. Skillnaden i maribavirs farmakokinetiska parametrar mellan patienter med lätt/måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion var < 9 %. Eftersom maribavir i hög grad binder till plasmaproteiner är det osannolikt att maribavir elimineras på något betydande sätt via hemodialys eller peritonealdialys.

*Nedsatt leverfunktion*

Ingen kliniskt signifikant effekt av måttligt nedsatt leverfunktion (Child‑Pugh klass B, 7–9 poäng) sågs på de farmakokinetiska parametrarna för totalt eller obundet maribavir efter en enkeldos på 200 mg maribavir. Jämfört med friska patienter var AUC och Cmax 26 % respektive 35 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Det är okänt om exponeringen för maribavir ökar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

*Ålder, kön, ras, etnicitet och vikt*

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser hade ålder (18–79 år), kön, ras (kaukasier, färgade, asiater och andra), etnicitet (latinamerikaner och icke-latinamerikaner) och kroppsvikt (36–141 kg) inte någon kliniskt signifikant effekt på maribavirs farmakokinetik.

*Transplantationstyper*

Olika transplantationstyper (hematopoetiska stamceller respektive solida organ), olika typer av organtransplantation (lever, lunga, njure eller hjärta) samt eventuell förekomst av gastrointestinal graft‑versus host disease (GVHD) har ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för maribavir.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Allmänt

Regenerativ anemi och slemhinnehyperplasi i tarmen sågs vid uttorkning hos råttor och apor, tillsammans med kliniska observationer av mjuk till flytande avföring och elektrolytförändringar (endast hos apor). Ingen NOAEL (no observed adverse effect level) kunde fastställas hos aporna, utan var < 100 mg/kg/dag. Det är cirka 0,25 gånger exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen (RHD, recommended human dose). Hos råttor var NOAEL 25 mg/kg/dag, vid vilken exponeringen var 0,05 gånger exponeringen hos människa vid RHD för hanar och 0,1 för honor.

Maribavir uppvisade inte fototoxicitet *in vitro*. Därför anses potentialen för fototoxicitet hos människa vara osannolik.

Maribavir detekterades i låg koncentration i plexus choroideus hos råttor och i hjärnan och cerebrospinalvätskan hos apor (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Karcinogenes

Ingen karcinogen potential identifierades hos råttor upp till 100 mg/kg/dag, vid vilken exponeringen hos hanar och honor var 0,2 respektive 0,36 gånger exponeringen hos människa vid RHD. En tvetydig ökning av incidensen av hemangiom, hemangiosarkom och kombinerat hemangiom/hemangiosarkom i multipla vävnader sågs hos möss av hankön vid 150 mg/kg/dag. Detta fynd är dock av osäker relevans när det gäller dess omvandling till risken för människa, med tanke på avsaknaden av denna effekt hos möss av honkön samt hos råttor efter 104 veckors administrering, avsaknaden av neoplastiska proliferativa effekter hos möss av både han- och honkön efter 13 veckors administrering, de negativa genotoxicitetsresultaten samt skillnaden i administreringstid hos människa. Inga karcinogena fynd sågs vid nästa lägre dos på 75 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 0,35 gånger exponeringen hos människa vid RHD för hanar och 0,25 för honor.

Mutagenes

Maribavir var inte mutagent vid en analys av bakteriella mutationer. Vid ett mikronukleustest i benmärg var det inte heller klastogent. Vid analyser av lymfom hos möss visade maribavir mutagen potential vid avsaknad av metabol aktivering. Vid metabol aktivering var resultaten tvetydiga. Sammantaget tyder evidensen på att maribavir inte uppvisar någon genotoxisk potential.

Fortplantning

*Fertilitet*

I den kombinerade studien av fertilitet och embryo- och fosterutveckling hos råttor sågs inga effekter av maribavir på fertiliteten. Hos råttor av hankön sågs dock en minskning av spermiernas linjära hastighet vid doser på ≥ 100 mg/kg/dag (vilket uppskattas vara mindre än exponeringen hos människa vid RHD), men utan påverkan på den manliga fertiliteten.

Prenatal och postnatal utveckling

I en kombinerad studie av fertilitet och embryo- och fosterutveckling hos råttor var maribavir inte teratogent och hade ingen effekt på embryots/fostrets tillväxt eller utveckling vid doser upp till 400 mg/kg/dag. Hos honorna sågs en minskning av antalet livskraftiga foster på grund av fler tidiga resorptioner och förluster efter implantation vid alla testade maribavirdoser. Dessa doser var också maternellt toxiska. Den lägsta dosen motsvarade ungefär hälften av exponeringen hos människa vid RHD. I råttstudien avseende pre- och postnatal utvecklingstoxicitet sågs lägre överlevnad hos ungarna, på grund av bristande maternell omvårdnad och minskad viktökning i samband med försenade utvecklingsmilstolpar (avlossning av auricula, ögonöppning och förhudsseparering) vid maribavirdoser ≥ 150 mg/kg/dag. Den postnatala utvecklingen påverkades inte vid 50 mg/kg/dag. Fertiliteten och parningsprestandan hos F1-generationen, och deras förmåga att bibehålla graviditet och föda levande avkomma, påverkades inte upp till 400 mg/kg/dag.

Hos kaniner var maribavir inte teratogent vid doser upp till 100 mg/kg/dag (cirka 0,45 gånger exponeringen hos människa vid RHD).

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol (polyetylenglykol) (E1521)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Briljantblått FCF-aluminiumlack (EU) (E133)

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

36 månader.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burkar av HDPE (polyeten med hög densitet) med barnskyddande lock.

Förpackningsstorlekar på 28, 56 eller 112 (2 x 56) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50‑58 Baggot Street Lower  
Dublin 2

D02 HW68  
Irland

E-post: medinfoEMEA@takeda.com

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9 november 2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

**BILAGA II**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

* **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

* **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

* på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
* när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter

maribavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg maribavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

112 filmdragerade tabletter (2 x 56)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50‑58 Baggot Street Lower  
Dublin 2

D02 HW68  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1672/001 28 filmdragerade tabletter

EU/1/22/1672/002 56 filmdragerade tabletter

EU/1/22/1672/003 112 filmdragerade tabletter (2 x 56)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

LIVTENCITY 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter

maribavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg maribavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1672/001 28 filmdragerade tabletter

EU/1/22/1672/002 56 filmdragerade tabletter

EU/1/22/1672/003 112 filmdragerade tabletter (2 x 56)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till patienten**

**LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter**

maribavir

BT_1000x858pxDetta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

1. Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
2. Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.

1. Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad LIVTENCITY är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du tar LIVTENCITY

3. Hur du tar LIVTENCITY

4. Eventuella biverkningar

5. Hur LIVTENCITY ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad LIVTENCITY är och vad det används för**

LIVTENCITY är ett virushämmande läkemedel som innehåller den aktiva substansen maribavir.

Det är ett läkemedel som används för att behandla vuxna som har genomgått en organ- eller benmärgstransplantation och utvecklat en infektion orsakad av cytomegalovirus (CMV). Läkemedlet används om CMV-infektionen inte försvunnit, eller har återkommit, efter att patienten behandlats med ett annat virushämmande läkemedel.

CMV är ett virus som många bär på utan att få symtom. Viruset förblir vanligtvis vilande i kroppen utan att orsaka någon skada, men om immunsystemet försvagas efter en organ- eller benmärgstransplantation, kan du ha en ökad risk för att bli sjuk av CMV.

**2.** **Vad du behöver veta innan du tar LIVTENCITY**

**Ta inte LIVTENCITY**

* om du är allergisk mot den aktiva substansen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
* om du tar något av dessa läkemedel:
  + ganciklovir (används för att behandla CMV-infektion)
  + valganciklovir (används för att behandla CMV-infektion).

Du ska inte ges LIVTENCITY om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar LIVTENCITY.

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar LIVTENCITY, om du redan behandlas med ciklosporin, takrolimus, sirolimus eller everolimus (läkemedel som förhindrar avstötning av transplantat). Fler blodprover kan behövas för att kontrollera blodnivåerna av dessa läkemedel. Höga nivåer av dessa läkemedel kan orsaka allvarliga biverkningar.

**Barn och ungdomar**

LIVTENCITY ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år, eftersom LIVTENCITY inte har testats i denna åldersgrupp.

**Andra läkemedel och LIVTENCITY**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen till detta är att LIVTENCITY kan påverka hur andra läkemedel verkar, samtidigt som andra läkemedel kan påverka hur LIVTENCITY verkar. Läkaren eller apotekspersonalen kan tala om för dig om det är säkert att ta LIVTENCITY tillsammans med dina andra läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som du inte får ta tillsammans med LIVTENCITY. Se listan under ”Ta inte

LIVTENCITY”.

Tala också om för läkaren om du tar något av följande läkemedel. Läkaren kan nämligen behöva byta ut eller justera dosen av dina läkemedel:

* rifabutin, rifampicin – mot tuberkulos (TB) eller relaterade infektioner
* Johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett växtbaserat läkemedel mot depression och sömnproblem
* statiner som atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – mot högt kolesterol i blodet
* karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – vanligtvis mot krampanfall (epilepsi)
* efavirenz, etravirin, nevirapin – används för att behandla hivinfektion
* antacida (oral suspension med aluminium- och magnesiumhydroxid) – mot halsbränna eller matsmältningsbesvär på grund av för mycket syra i magen
* famotidin – mot halsbränna eller matsmältningsbesvär på grund av för mycket syra i magen
* digoxin – hjärtläkemedel
* klaritromycin – antibiotika
* ketokonazol och vorikonazol – mot svampinfektioner
* diltiazem – hjärtläkemedel
* dextrometorfan – hostmedicin
* warfarin – blodförtunnande läkemedel
* orala kontraceptiva steroider – p-piller
* midazolam – används som lugnande medel

Du kan be läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om en lista på läkemedel som kan interagera med LIVTENCITY.

**Graviditet**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. LIVTENCITY rekommenderas inte under graviditet, eftersom läkemedlet inte har studerats under graviditet. Det är inte känt om LIVTENCITY kan skada fostret under graviditeten.

**Amning**

Om du ammar eller planerar att amma, tala om det för läkaren innan du använder detta läkemedel. Amning rekommenderas inte under behandling med LIVTENCITY, eftersom det inte är känt om LIVTENCITY kan passera över i bröstmjölk och eventuellt påverka det ammade barnet.

**Körförmåga och användning av maskiner**

LIVTENCITY har ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

**LIVTENCITY innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**3. Hur du tar** **LIVTENCITY**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Rekommenderad dos är 400 mg två gånger om dagen. Det innebär att du tar två tabletter LIVTENCITY 200 mg på morgonen och ytterligare två tabletter LIVTENCITY 200 mg på kvällen. Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat, som en hel tablett eller som en krossad tablett.

**Om du har tagit för stor mängd av LIVTENCITY**

Om du har tagit för mycket LIVTENCITY ska du genast tala om det för läkaren.

**Om du har glömt att ta LIVTENCITY**

Om du har glömt en dos och det är mindre än 3 timmar till nästa dos enligt doseringsschemat, ska du hoppa över den dos som du glömt och sedan fortsätta med det vanliga doseringsschemat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

**Om du slutar att ta LIVTENCITY**

Sluta inte ta LIVTENCITY utan att prata med läkaren, även om du känner dig bättre. Om du tar LIVTENCITY som rekommenderat, har du sannolikt störst chans att bli av med CMV-infektionen och/eller CMV-sjukdomen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av biverkningarna nedan.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

* smakförändringar
* illamående
* diarré
* kräkningar
* trötthet

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

* ökade nivåer i blodet av läkemedel som används för att förhindra avstötningar av transplantat
* magont
* aptitlöshet
* huvudvärk
* viktnedgång

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur LIVTENCITY ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burkens etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man

kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

1. Den aktiva substansen är maribavir. Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg maribavir
2. Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:
3. Tablettkärna:
4. Mikrokristallin cellulosa (E460(i)), natriumstärkelseglykolat (se avsnitt 2) och magnesiumstearat (E470b).
5. Filmdragering:
6. Polyvinylalkohol (E1203), makrogol (dvs. polyetylenglykol) (E1521), titandioxid (E171), talk (E553b), briljantblått FCF-aluminiumlack (EU) (E133).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

LIVTENCITY 200 mg filmdragerade tabletter är blå, ovala, konvexa och märkta med ”SHP” på ena sidan och ”620” på andra sidan.

Tabletterna är förpackade i burkar av polyeten med hög densitet (HDPE) med ett barnskyddande lock. En förpackning innehåller 28, 56 eller 112 (2 x 56) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50‑58 Baggot Street Lower  
Dublin 2

D02 HW68  
Irland

**Tillverkare**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 234722722  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**  Τakeda 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**  Τakeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Tηλ: +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  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 | **Slovenija**  Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  Tel: + 386 (0) 59 082 480  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000  medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**  Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 (2) 20 602 600  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Italia**  Takeda Italia S.p.A.  Tel: +39 06 502601  medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**  Takeda Oy  Puh/Tel: 0800 774 051  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**  Τakeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ.: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Sverige**  Takeda Pharma AB  Tel: 020 795 079  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**  Takeda Latvia SIA  Tel: +371 67840082  medinfoEMEA@takeda.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Takeda UK Ltd  Tel: +44 (0) 2830 640 902  medinfoEMEA@takeda.com |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.