

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIVTENCITY 200 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg maribawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Niebieska, owalna, wypukła tabletka o długości 15,5 mm, z wytłoczonym napisem „SHP” po jednej stronie i „620” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy LIVTENCITY jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwwirusowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego LIVTENCITY powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego LIVTENCITY to 400 mg (dwie tabletki 200 mg) dwa razy na dobę, co oznacza dawkę dobową 800 mg, przez 8 tygodni. Czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta.

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego LIVTENCITY z silnymi induktorami cytochromu P450 3A (CYP3A): ryfamperyną, ryfabutyłą lub zielem dziurawca, ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności maribawiru.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania produktu leczniczego LIVTENCITY z innymi silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. karbamazepiną, efawirenzem, fenobarbitem i fenytoiną), dawkę należy zwiększyć do 1200 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Pominięcie dawki

Pacjentów należy poinstruować, że w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego LIVTENCITY, gdy termin przyjęcia kolejnej dawki przypada w ciągu najbliższych 3 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i kontynuować leczenie według normalnego harmonogramu. Pacjenci nie powinni podwajać następnej dawki ani przyjmować dawki większej niż przepisana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna korekta dawki produktu LIVTENCITY u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano podawania produktu LIVTENCITY pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), w tym pacjentom dializowanym. Nie przewiduje się konieczności korekty dawki u pacjentów dializowanych ze względu na silne wiązanie maribawiru z białkami osocza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna korekta dawki produktu LIVTENCITY u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu LIVTENCITY u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Nie wiadomo, czy ekspozycja na maribawir nie wzrośnie znacząco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania produktu LIVTENCITY pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego LIVTENCITY u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy LIVTENCITY jest przeznaczony wyłącznie do stosowania drogą doustną i może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Tabletkę powlekaną można przyjmować w całości, po rozkruszeniu lub jako rozkruszoną tabletkę przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub ustno-żołądkowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z gancyklowirem lub walgancyklowirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia i nawrót po leczeniu

W trakcie leczenia produktem LIVTENCITY i po jego zakończeniu może wystąpić brak eliminacji wirerii. Nawrót wirerii w okresie po leczeniu występował zwykle w ciągu 4-8 tygodni po przerwaniu leczenia. Niektóre podstawienia w pUL97 związane z opornością na maribawir powodują oporność krzyżową na gancyklowir i walgancyklowir. Należy obserwować poziom DNA CMV i badać mutacje oporności u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie. Leczenie należy przerwać w przypadku wykrycia mutacji oporności na maribawir.

Choroba CMV z zajęciem OUN

Produkt LIVTENCITY nie był badany u pacjentów z zakażeniem CMV OUN. Zgodnie z danymi nieklinicznymi spodziewane przenikanie maribawiru do OUN powinno być małe w porównaniu do stężeń w osoczu (punkty 5.2 i 5.3). Dlatego też nie przewiduje się, aby produkt LIVTENCITY był skuteczny w leczeniu zakażeń CMV OUN (np. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych).

Stosowanie z lekami immunosupresyjnymi

LIVTENCITY może potencjalnie zwiększać stężenia leków immunosupresyjnych będących substratami cytochromu P450 (CYP)3A/P-gp o wąskim marginesie terapeutycznym (w tym takrolimusu, cyklosporyny, sirolimusu i ewerolimusu). Należy często kontrolować stężenie tych leków immunosupresyjnych w osoczu przez cały czas leczenia produktem leczniczym LIVTENCITY, zwłaszcza po rozpoczęciu i po przerwaniu stosowania produktu LIVTENCITY, a w razie potrzeby korygować dawki (patrz punkty 4.5, 4.8 i 5.2).

Ryzyko działań niepożądanych lub zmniejszonego efektu terapeutycznego z powodu interakcji pomiędzy produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego LIVTENCITY i niektórych produktów leczniczych może skutkować znanymi lub potencjalnie istotnymi interakcjami produktów leczniczych, a niektóre z nich mogą prowadzić do:

- możliwych klinicznie istotnych działań niepożądanych spowodowanych większą ekspozycją na jednocześnie stosowane produkty lecznicze;
- zmniejszonego efektu terapeutycznego produktu leczniczego LIVTENCITY.

W Tabeli 1 wskazano, jak przeciwdziałać znanym lub potencjalnie istotnym interakcjom produktów leczniczych, i jak postępować, jeżeli takie interakcje wystąpią, w tym zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletkie, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na maribawir

Maribawir jest metabolizowany głównie przez CYP3A i oczekuje się, że produkty lecznicze, które indukują lub hamują CYP3A, wpływają na klirens maribawiru (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne podawanie maribawiru i produktów leczniczych będących inhibitorami CYP3A może powodować zwiększenie stężenia maribawiru w osoczu (patrz punkt 5.2). Nie ma jednak konieczności modyfikacji dawki, jeżeli maribawir jest podawany jednocześnie z inhibitorami CYP3A.

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A (takich jak ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, efawirenz i ziele dziurawca) znacznie obniża stężenia maribawiru w osoczu, co może doprowadzić do zmniejszenia skuteczności. W związku z tym należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez potencjału indukcji CYP3A. Nie zaleca się jednoczesnego podawania maribawiru z silnymi induktorami cytochromu P450 3A (CYP3A) ryfampicyną, ryfabutyną lub ziołem dziurawca.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania maribawiru z innymi silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. karbamazepiną, efawirenzem, fenobarbitem i fenytoiną), dawkę maribawiru należy zwiększyć do 1200 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wpływ maribawiru na inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie maribawiru z walgancyklowirem i gancyklowirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Maribawir może antagonizować przeciwwirusowe działanie gancyklowiru i walgancyklowiru poprzez hamowanie kinazy serynowo-treoninowej UL97 ludzkiego CMV, która jest niezbędna do aktywacji/fosforylacji gancyklowiru i walgancyklowiru (patrz punkty 4.3 i 5.1).

W stężeniach terapeutycznych nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji przy jednoczesnym podawaniu maribawiru z substratami CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 i 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; pompami eksportu soli żółciowych (BSEP); białkiem ekstruzji leków i toksyn (MATE)/2K; transporterami anionów organicznych (OAT)1; transporterami kationów organicznych (OCT)1 i OCT2; polipeptydem transportującym aniony organiczne (OATP)1B1 i OATP1B3 na podstawie wyników interakcji *in vitro* i klinicznych (Tabela 1 i punkt 5.2).

Maribawir pełnił funkcję induktora enzymu CYP1A2 w warunkach *in vitro*. Nie ma dostępnych danych klinicznych pozwalających wykluczyć ryzyko interakcji poprzez indukcję CYP1A2 *in vivo*. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania maribawiru i produktów leczniczych, które są wrażliwymi substratami CYP1A2 o wąskim oknie terapeutycznym (np. tyzanidyna i teofilina), ze względu na ryzyko nieskuteczności substratów CYP1A2.

Jednoczesne podawanie maribawiru powodowało zwiększenie stężenia takrolimusu w osoczu (patrz Tabela 1). W przypadku jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych: takrolimusu, cyklosporyny, ewerolimusu lub sirolimusu z maribawirem, należy często monitorować poziom leków immunosupresyjnych w trakcie leczenia maribawirem, zwłaszcza po rozpoczęciu i po odstawieniu maribawiru, i w razie potrzeby, po dostosowaniu dawki (patrz punkt 4.4 i Tabela 1).

Maribawir hamował aktywność transportera P-gp w warunkach *in vitro* w klinicznie istotnych stężeniach. W badaniu klinicznym jednoczesne podawanie maribawiru powodowało zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu (patrz Tabela 1). Dlatego należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu maribawiru i wrażliwych substratów P-gp (np. digoksyna, dabigatran). Należy obserwować stężenie digoksyny w surowicy, a w razie potrzeby może być konieczne zmniejszenie dawki digoksyny (patrz Tabela 1).

Maribawir hamował aktywność transportera BCRP w warunkach *in vitro* w klinicznie istotnych stężeniach. Dlatego oczekuje się, że jednoczesne podawanie maribawiru z wrażliwymi substratami BCRP, takimi jak rozuwastatyna, zwiększy ekspozycję na nie i doprowadzi do wystąpienia działań niepożądanych.

Maribawir hamuje aktywność OAT3 w warunkach *in vitro*, więc może wystąpić zwiększone stężenie w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OAT3 (np. cyprofloksacyny, imipenemu i cylastatyny).

Maribawir hamuje aktywność MATE1 w warunkach *in vitro*. Brak dostępnych danych klinicznych informujących, czy jednoczesne podawanie maribawiru z wrażliwymi substratami MATE1 (np. metforminą) może potencjalnie prowadzić do klinicznie istotnych interakcji.

Informacje ogólne

Jeżeli dokonano modyfikacji dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych w związku z leczeniem maribawirem, dawki należy zmodyfikować ponownie po zakończeniu leczenia maribawirem. Tabela 1 zawiera wykaz znanych lub potencjalnie klinicznie istotnych interakcji produktów leczniczych. Opisane interakcje z produktami leczniczymi podano w oparciu o badania przeprowadzone z zastosowaniem maribawiru lub stanowią one przewidywane interakcje produktów leczniczych, jakie mogą wystąpić podczas stosowania maribawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 1: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania

Produkt leczniczy według grup terapeutycznych	Wpływ na stosunek średniej geometrycznej (90% CI) (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podawania z maribawirem
Leki zobojętniające kwas żołądkowy		
lek zobojętniający kwas żołądkowy (doustna zawiesina wodorotlenku glinu i wodorotlenku magnezu) (pojedyncza dawka 20 ml, pojedyncza dawka maribawiru 100 mg)	↔ maribawir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{maks.} 0,84 (0,75; 0,94)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
famotydyna	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↔ maribawir	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
pantoprazol	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↔ maribawir	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
omeprazol	↔ maribawir ↑ omeprazol w osoczu/5-wskaźnik stężenia hydroksyomeprazolu 1,71 (1,51, 1,92) w 2 h po podaniu (inhibicja CYP2C19)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Leki przeciwartmyczne		
digoksyna (pojedyncza dawka 0,5 mg, 400 mg maribawiru dwa razy na dobę)	↔ digoksyna AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{maks.} 1,25 (1,13; 1,38) (inhibicja P-gp)	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania maribawiru i digoksyny. Monitorować stężenie digoksyny w surowicy. W przypadku równoczesnego podawania z maribawirem może być konieczne zmniejszenie dawki wrażliwych substratów P-gp, np. digoksyny.
Antybiotyki		
klarytromycyna	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↑ maribawir (inhibicja CYP3A)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Leki przeciwdrgawkowe		
karbamazepina fenobarbital fenytoina	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↓ maribawir (indukcja CYP3A)	W przypadku jednoczesnego podawania z tymi lekami przeciwdrgawkowymi zaleca się modyfikację dawki maribawiru do 1200 mg dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy według grup terapeutycznych	Wpływ na stosunek średniej geometrycznej (90% CI) (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podawania z maribawirem
Leki przeciwgrzybicze		
ketokonazol (pojedyncza dawka 400 mg, pojedyncza dawka maribawiru 400 mg)	↑ maribawir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{maks.} 1,10 (1,01; 1,19) (hamowanie CYP3A i P-gp)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
worykonazol (200 mg dwa razy na dobę, maribawir 400 mg dwa razy na dobę)	Oczekiwany: ↑ maribawir (inhibicja CYP3A) ↔ worykonazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{maks.} 1,00 (0,87; 1,15) (inhibicja CYP2C19)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Leki hipotensyjne		
diltiazem	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↑ maribawir (inhibicja CYP3A)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Leki przeciwprątkowe		
ryfabutyna	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↓ maribawir (indukcja CYP3A)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania maribawiru i ryfabutyiny ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności maribawiru.
ryfampicyna (600 mg raz na dobę, maribawir 400 mg dwa razy na dobę)	↓ maribawir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{maks.} 0,61 (0,52; 0,72) C _{min.} 0,18 (0,14; 0,25) (indukcja CYP3A i CYP1A2)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania maribawiru i ryfampicyny ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności maribawiru.
Leki przeciwkaszlowe		
dekstretorfan (pojedyncza dawka 30 mg, maribawir 400 mg dwa razy na dobę)	↔ dekstretorfan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{maks.} 0,94 (0,88; 1,01) (inhibicja CYP2D6)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Leki stymulujące OUN		
Leki roślinne		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↓ maribawir (indukcja CYP3A)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania maribawiru i ziela dziurawca ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności maribawiru.
Leki przeciwwirusowe stosowane w przypadku zakażeń HIV		
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy		
Efawirenz Etrawiryna Newirapina	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↓ maribawir (indukcja CYP3A)	W przypadku jednoczesnego podawania z tymi nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy zaleca się modyfikację dawki maribawiru do 1200 mg dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy według grup terapeutycznych	Wpływ na stosunek średniej geometrycznej (90% CI) (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podawania z maribawirem
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy		
Dizoproksyl tenofowiru Alafenamid tenofowiru Abakawir Lamiwudyna Emtrycytabina	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↔ maribawir ↔ nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Inhibitory proteazy		
inhibitory proteazy podawane w skojarzeniu z rytonawirem (atazanawir, darunawir, lopinawir)	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↑ maribawir (inhibicja CYP3A)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Inhibitory transferu nici integrazy		
dolutegrawir	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↔ maribawir ↔ dolutegrawir	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
atorwastatyna fluwastatyna simwastatyna	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↑ Inhibitory reduktazy HMG-CoA (inhibicja BCRP)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
rozuwastatyna ^a	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↑ rozuwastatyna (inhibicja BCRP)	Pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem zdarzeń związanych z rozuwastatyną, zwłaszcza występowania miopatii i rabdomiolizy.
Leki immunosupresyjne		
cyklosporyna ^a ewerolimus ^a sirolimus ^a	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↑ cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus (inhibicja CYP3A/P-gp)	Należy często monitorować stężenie cyklosporyny, ewerolimusu i sirolimusu, zwłaszcza po rozpoczęciu i po przerwaniu leczenia maribawirem, i w razie potrzeby zmodyfikować dawkę.
takrolimus ^a	↑ takrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{maks.} 1,38 (1,20; 1,57) C _{min.} 1,57 (1,41; 1,74) (inhibicja CYP3A/P-gp)	Należy często monitorować stężenie takrolimusu, zwłaszcza po rozpoczęciu i po zakończeniu leczenia maribawirem, i w razie potrzeby zmodyfikować dawkę.
Doustne leki przeciwzakrzepowe		
warfaryna (pojedyncza dawka 10 mg, maribawir 400 mg dwa razy na dobę)	↔ S-warfaryna AUC 1,01 (0,95; 1,07) (inhibicja CYP2C9)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Doustne środki antykoncepcyjne		
działające ogólnoustrojowo doustne sterydy antykonceptyjne	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↔ doustne sterydy antykoncepcyjne (inhibicja CYP3A)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Produkt leczniczy według grup terapeutycznych	Wpływ na stosunek średniej geometrycznej (90% CI) (prawdopodobny mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podawania z maribawirem
Leki uspokajające		
midazolam (pojedyncza dawka 0,075 mg/kg mc., maribawir 400 mg dwa razy na dobę przez 7 dni)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{maks.} 0,82 (0,70; 0,96)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.

↑ = zwiększenie, ↓ = zmniejszenie, ↔ = brak zmian

CI = przedział ufności

* AUC_{0-∞} dla dawki pojedynczej, AUC₀₋₁₂ dla dawkowania dwa razy na dobę.

Uwaga: tabela nie zawiera wyczerpujących danych, a przykłady klinicznie istotnych interakcji.

^a Należy zapoznać się z odpowiednią charakterystyką produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania maribawiru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt LIVTENCITY nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Nie przewiduje się, aby maribawir wpływał na stężenia w osoczu ogólnoustrojowo działających doustnych sterydowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy maribawir lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem LIVTENCITY należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności u ludzi, dotyczących produktu leczniczego LIVTENCITY. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani zdolności reprodukcyjne szczurów w połączonym badaniu dotyczącym płodności oraz rozwoju zarodka i płodu, jednak po zastosowaniu dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę (które według szacunków odpowiadają <1 -krotności ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce dla ludzi [RHD]) zaobserwowano zmniejszenie prędkości plemników poruszających się w linii prostej. W badaniach nieklinicznych na szczurach i małpach nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy LIVTENCITY nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zbierano podczas fazy leczenia i fazy obserwacji do 20. tygodnia badania w badaniu fazy 3 (patrz punkt 5.1). Średnia ekspozycja (SD) w przypadku produktu leczniczego LIVTENCITY wynosiła 48,6 (13,82) dni, a maksymalna 60 dni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u co najmniej 10% uczestników w grupie otrzymującej produkt leczniczy LIVTENCITY były: zaburzenia smaku (46%), nudności (21%), biegunka (19%), wymioty (14%) i zmęczenie (12%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: biegunka (2%) i nudności, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych i wymioty (wszystkie objawy występują z częstością <1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2: Działania niepożądane zidentyfikowane w przypadku produktu leczniczego LIVTENCITY

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku*
	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty
	Często	Ból w nadbrzuszu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Zmniejszenie apetytu
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie poziomu leków immunosupresyjnych*, zmniejszenie masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych*

Zaburzenia smaku

Zaburzenia smaku (obejmujące zgłaszane preferowane terminy: brak smaku, zaburzenia smaku, osłabiony smak i zmieniony smak) wystąpiły u 46% pacjentów leczonych produktem leczniczym LIVTENCITY. Zdarzenia te rzadko prowadziły do przerwania leczenia produktem leczniczym LIVTENCITY (0,9%) i u większości pacjentów ustępowały w trakcie leczenia (37%) lub w ciągu mediany 7 dni (oszacowanie Kaplana-Meiera, 95% CI: 4–8 dni) po przerwaniu leczenia.

Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych w osoczu

Zwiększenie poziomu leku immunosupresyjnego (obejmujące preferowane terminy: zwiększenie poziomu leku immunosupresyjnego i zwiększenie poziomu leku) wystąpiło u 9% pacjentów leczonych produktem leczniczym LIVTENCITY. Produkt leczniczy LIVTENCITY może zwiększać stężenia leków immunosupresyjnych będących substratami CYP3A i/lub P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (w tym takrolimus, cyklosporyny, sirolimus i ewerolimus). (Patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu 303 u 1 pacjenta leczonego produktem leczniczym LIVTENCITY nastąpiło przypadkowe przedawkowanie pojedynczą dodatkową dawką w dniu 13. (całkowita dawka dobową 1200 mg). Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych.

W badaniu 202 40 uczestników poddano ekspozycji na dawki 800 mg dwa razy na dobę, a 40 uczestników - 1200 mg dwa razy na dobę przez średnio około 90 dni.

W badaniu 203 40 uczestników poddano ekspozycji na dawki 800 mg dwa razy na dobę, a 39 uczestników - 1200 mg dwa razy na dobę przez maksymalnie 177 dni. Nie stwierdzono żadnych znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa w żadnym z tych badań w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 400 mg dwa razy na dobę w badaniu 303, w którym uczestnicy otrzymywali maribawir przez maksymalnie 60 dni.

Nie jest znane swoiste antidotum na maribawir. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego. Ze względu na silne wiązanie maribawiru z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby w wyniku dializy nastąpiło istotne obniżenie stężenia maribawiru w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe stosowane ogólnie, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, kod ATC: J05AX10.

Mechanizm działania

Maribawir jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej UL97. Inhibicja UL97 występuje w fazie replikacji wirusowego DNA, co powoduje zahamowanie kinazy serynowo-treoninowej UL97 poprzez konkurencyjne hamowanie wiązania ATP z miejscem wiązania ATP kinazy, bez wpływu na proces dojrzewania konkatemery, znosząc działanie fosfotransferazy hamującej replikację i dojrzewanie DNA CMV, enkapsydację DNA CMV oraz wydostawanie się DNA CMV z jądra komórkowego.

Aktywność przeciwwirusowa

Maribawir hamował replikację ludzkiego CMV w testach redukcji namnażania wirusa, hybrydyzacji DNA i testach redukcji łysinek w ludzkiej linii komórkowej fibroblastów płuc (MRC-5), ludzkich embrionalnych komórkach nerek (HEK) i ludzkich komórkach fibroblastów napletka (MRHF). Wartości EC₅₀ mieściły się w zakresie od 0,03 do 2,2 µM w zależności od linii komórkowej i punktu końcowego testu. Aktywność przeciwwirusową maribawiru w hodowli komórkowej oceniano również względem klinicznych izolatów CMV. Mediany wartości EC₅₀ wynosiły 0,1 µM (n = 10, zakres 0,03–0,13 µM) i 0,28 µM (n = 10, zakres 0,12–0,56 µM) przy użyciu odpowiednio testu hybrydyzacji DNA i testu redukcji łysinek. Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w wartościach EC₅₀ w przypadku czterech genotypów glikoproteiny B ludzkiego CMV (N = 2, 1, 4 i 1 dla odpowiednio gB1, gB2, gB3 i gB4).

Skojarzona aktywność przeciwwirusowa

W badaniach maribawiru w warunkach *in vitro* w skojarzeniu z innymi związkami przeciwwirusowymi zaobserwowano silny antagonizm z gancyklowirem.

Nie zaobserwowano antagonizmu podczas stosowania w skojarzeniu z cydofowirem, foscarnetem i letermowirem.

Oporność wirusa

W hodowli komórkowej

Maribawir nie wpływa na polimerazę DNA kodowaną przez UL54, która w przypadku istnienia pewnych mutacji warunkuje oporność na gancyklowir/walgancyklowir, foscarnet lub cydofowir. Mutacje warunkujące oporność na maribawir zidentyfikowano w genie UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L oraz Y617del. Te mutacje warunkują oporność, która mieści się w zakresie od 3,5-krotnego do >200-krotnego wzrostu wartości EC₅₀. Warianty genu UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC oraz 301–311del) powodowały jedynie łagodną oporność na maribawir (<5-krotny wzrost wartości EC₅₀), podczas gdy L335P warunkował wysoką oporność na maribawir.

W badaniach klinicznych

W badaniach 202 i 203 fazy 2, w których oceniano maribawir u 279 biorców HSCT lub SOT, na podstawie danych dotyczących genotypowania pUL97 po leczeniu pochodzących od 23 z 29 pacjentów, u których wiramia początkowo ustąpiła, a później doszło do nawrotu zakażenia CMV podczas leczenia maribawirem, stwierdzono, że mutacje T409M lub H411Y występowały u 17 pacjentów, a mutacja C480F - u 6 pacjentów. Wśród 25 pacjentów, którzy nie zareagowali na trwające >14 dni leczenie maribawirem, u 9 osób występowały mutacje T409M lub H411Y, a 5 pacjentów miało mutację C480F. Dodatkowe genotypowanie pUL27 przeprowadzono u 39 pacjentów w badaniu 202 i 43 pacjentów w badaniu 203. G344D była jedyną substytucją aminokwasu związaną z opornością w genie pUL27, której nie wykryto w punkcie początkowym badania. Analiza fenotypowa rekombinantów pUL27 i pUL97 wykazała, że mutacje pUL97 T409M, H411Y i C480F powodowały odpowiednio 78-krotne, 15-krotne i 224-krotne zwiększenie wartości EC₅₀ maribawiru w porównaniu ze szczepem typu dzikiego, podczas gdy nie wykazano żadnej różnicy pod względem wartości EC₅₀ maribawiru w odniesieniu do mutacji G344D w genie pUL27 w porównaniu ze szczepem typu dzikiego.

W badaniu 303 fazy 3 oceniającym maribawir u pacjentów z fenotypową opornością na walgancyklowir/gancyklowir, przeprowadzono analizę sekwencji DNA całych regionów kodujących pUL97 i pUL27 na 134 sparowanych sekwencjach pochodzących od pacjentów leczonych maribawirem. Pojawiające się w trakcie leczenia substytucje F342Y (4,5-krotność), T409M (78-krotność), H411L/N/Y (odpowiednio: 69-, 9- i 12-krotność) i/lub C480F (224-krotność) w genie pUL97 wykryto u 60 uczestników i były one związane z brakiem odpowiedzi (u 47 pacjentów leczenie się nie powiodło, a u 13 nastąpił nawrót choroby). Jeden uczestnik z substytucją pUL27 L193F (2,6-krotnie zmniejszona wrażliwość na maribawir) na początku badania nie spełnił głównego punktu końcowego. Ponadto następujące wielokrotne mutacje były związane z brakiem odpowiedzi: F342Y+T409M+H411N (78-krotnie), C480F+H411L+H411Y (224-krotnie), F342Y+H411Y (56-krotnie), T409M+C480F (224-krotnie), H411Y+C480F (224-krotnie), H411N+C480F (224-krotnie) i T409M+H411Y (78-krotnie).

Oporność krzyżowa

W hodowlach komórkowych oraz w badaniach klinicznych zaobserwowano oporność krzyżową między maribawirem i gancyklowirem/walgancyklowirem (vGCV/GCV). W badaniu 303 fazy 3 u 46 pacjentów w ramieniu maribawiru wystąpiły wynikające z leczenia substytucje związane z opornością (RAS) na leczenie przypisane przez badacza (IAT). Spośród nich 24 miało RAS związane z leczeniem C480F lub F342Y, w obu przypadkach występuje oporność krzyżowa zarówno na gancyklowir/walgancyklowir, jak i na maribawir. Spośród tych 24 pacjentów 1 (4%) osiągnął pierwszorzędkowy punkt końcowy. W sumie tylko dziewięciu z tych 46 pacjentów osiągnęło pierwszorzędkowy punkt końcowy. Substytucje F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R,

P521L i Y617del w genie pUL97 związane z opornością na vGCV/GCV zmniejszają wrażliwość na maribawir >4,5-krotnie. Inne szlaki oporności na vGCV/GCV nie były oceniane pod kątem oporności krzyżowej na maribawir. Substytucje polimerazy DNA w genie pUL54 warunkujące oporność na vGCV/GCV, cydofowir lub foscarnet pozostały wrażliwe na maribawir.

Substytucje F342Y i C480F w genie pUL97 są substytucjami pojawiającymi się w trakcie leczenia maribawirem, które są związane z opornością i powodują >1,5-krotne zmniejszenie wrażliwości na vGCV/GCV, co odpowiada skali zmniejszenia związanej z opornością fenotypową na vGCV/GCV. Kliniczne znaczenie tej oporności krzyżowej na vGCV/GCV dla tych substytucji nie zostało określone. Wirus oporny na maribawir zachował wrażliwość na cydofowir i foscarnet. Ponadto nie ma doniesień o jakichkolwiek substytucjach w genie pUL27 związanych z opornością na maribawir, ocenianych pod kątem oporności krzyżowej na vGCV/GCV, cydofowir lub foscarnet. Biorąc pod uwagę brak związanych z opornością substytucji mapujących te leki do pUL27, nie oczekuje się oporności krzyżowej w przypadku substytucji pUL27 warunkujących oporność na maribawir.

Skuteczność kliniczna

W badaniu fazy 3 typu superiority z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną (badanie SHP620-303) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem leczniczym LIVTENCITY w porównaniu z leczeniem przypisanym przez badacza (IAT) u 352 biorców HSCT i SOT z zakażeniami wywołanymi CMV, które były wtórnie odporne na leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, foscarnetem lub cydofowirem, w tym zakażeniami CMV z potwierdzoną opornością na 1 lub więcej leków przeciw CMV lub bez potwierdzonej oporności. Oporne zakażenie CMV zdefiniowano jako udokumentowane niepowodzenie w osiągnięciu zmniejszenia poziomu DNA CMV o >1 log₁₀ w krwi pełnej lub osoczu po 14-dniowym lub dłuższym okresie leczenia gancyklowirem podawanym dożylnie/walgancyklowirem podawanym doustnie, foscarnetem podawanym dożylnie lub cydofowirem podawanym dożylnie. Ta definicja dotyczyła aktualnego zakażenia CMV i ostatnio podawanego leku przeciw CMV.

Pacjenci byli stratyfikowani według typu przeszczepu (HSCT lub SOT) i poziomów DNA CMV w fazie przesiewowej, a następnie zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grup otrzymujących produkt leczniczy LIVTENCITY w dawce 400 mg dwa razy na dobę lub IAT (gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet lub cydofowir) przez 8-tygodniowy okres leczenia, po którym nastąpiła 12-tygodniowa faza obserwacji.

Średni wiek uczestników badania wynosił 53 lata, a większość pacjentów stanowili mężczyźni (61%), osoby rasy białej (76%) oraz nie Latynosi (83%), przy czym rozkład był podobny w obu grupach. Charakterystykę choroby w punkcie początkowym badania podsumowano w Tabeli 3 poniżej.

Tabela 3: Podsumowanie charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania w populacji badanej w badaniu 303

Cecha^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg dwa razy na dobę (N = 235)
Leczenie IAT przed randomizacją, n (%)^b		
Gancyklowir/walgancyklowir	98 (84)	204 (87)
Foskarnet	18 (15)	27 (12)
Cydofowir	1 (1)	4 (2)
Leczenie IAT po randomizacji, n (%)		
Foskarnet	47 (41)	Nd.
Gancyklowir/walgancyklowir	56 (48)	Nd.
Cydofowir	6 (5)	Nd.
Foskarnet + gancyklowir/walgancyklowir	7 (6)	Nd.
Rodzaj przeszczepu, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Nerka ^d	32 (46)	74 (52)
Płuco ^d	22 (32)	40 (28)
Serce ^d	9 (13)	14 (10)
Mnogie ^d	5 (7)	5 (4)
Wątroba ^d	1 (1)	6 (4)
Trzustka ^d	0	2 (1)
Jelito ^d	0	1 (1)
Kategoria poziomu DNA CMV zgłoszona przez laboratorium centralne, n (%)^e		
Wysoki	7 (6)	14 (6)
Średni	25 (21)	68 (29)
Niski	85 (73)	153 (65)
Objawowe zakażenie CMV w punkcie początkowym badania^f		
Nie	109 (93)	214 (91)
Tak ^f	8 (7)	21 (9)
Zespół CMV (tylko SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Choroba inwazyjna tkanek, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = cytomegalowirus, DNA = kwas deoksyrybonukleinowy, HSCT = przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, IAT = leczenie anty-CMV przypisane przez badacza, maks. = maksimum, min. = minimum, N = liczba pacjentów, SOT = przeszczepienie narządu litego.

^a Wartość w punkcie początkowym badania zdefiniowano jako ostatnią wartość w dniu lub przed dniem przyjęcia pierwszej dawki leczenia przydzielonego w ramach badania lub jako datę randomizacji w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia przydzielonego w ramach badania.

^b Wartości procentowe wyliczono na podstawie liczby uczestników w populacji zrandomizowanej w każdej kolumnie. Lek przeciw CMV stosowany jako ostatni, wykorzystany w celu potwierdzenia kryteriów kwalifikacji odnoszących się do postaci wtórnie odpornej.

^c Ostatnie przeszczepienie.

^d Wartości procentowe wyliczono na podstawie liczby pacjentów w kategorii.

^e Na potrzeby analizy wiremii zdefiniowano jako wysoką ($\geq 91\ 000$ j.m./ml), średnią (≥ 9100 i $< 91\ 000$ j.m./ml) i niską (< 9100 j.m./ml) na podstawie wyników oznaczenia DNA CMV metodą qPCR w osoczu, wykonanego w punkcie początkowym badania przez centralne laboratorium specjalistyczne.

^f Potwierdzone przez komisję ds. oceny punktów końcowych (EAC).

^g U pacjentów mógł występować zespół CMV oraz choroba inwazyjna tkanek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności był potwierdzony klirens wiremii CMV (stężenie DNA CMV w osoczu) poniżej dolnej granicy oznaczalności ($< \text{LLOQ}$; tj. < 137 j.m./ml) w tygodniu 8., niezależnie od tego, czy stosowanie któregośkolwiek z leków przypisanych w ramach badania zostało przerwane przed zakończeniem zakładanych 8 tygodni

leczenia. Głównym drugorzędowym punktem końcowym był klirens wirerii CMV i kontrola objawów zakażenia CMV w 8. tygodniu, z utrzymaniem tego efektu terapeutycznego do 16. tygodnia badania. Kontrolę objawów zakażenia CMV zdefiniowano jako ustąpienie lub poprawa choroby inwazyjnej tkanek lub zespołu CMV u pacjentów z objawami w punkcie początkowym badania lub brak nowych objawów u pacjentów bezobjawowych w punkcie początkowym badania.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego wykazano wyższość produktu leczniczego LIVTENCITY w porównaniu do IAT (odpowiednio: 56% w por. z 24%, $p < 0,001$). W przypadku głównego drugorzędowego punktu końcowego zarówno klirens wirerii CMV, jak i kontrolę objawów zakażenia CMV osiągnęło odpowiednio 19% i 10% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy LIVTENCITY i w grupie IAT ($p = 0,013$) (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Analiza pierwszorzędnego i najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności (populacja randomizowana) w badaniu 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg dwa razy na dobę (N = 235) n (%)
Pierwszorzędowy punkt końcowy: odpowiedź w postaci klirensu wirerii CMV w 8. tygodniu		
Ogółem		
Osoby reagujące na leczenie	28 (24)	131 (56)
Skorygowana różnica w odsetku osób z odpowiedzią na leczenie (95% CI) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
Wartość p: skorygowana ^a		<0,001
Główny drugorzędowy punkt końcowy: osiągnięcie klirensu wirerii CMV oraz kontroli objawów zakażenia CMV^b w 8. tygodniu, z utrzymaniem do 16. tygodnia^b		
Ogółem		
Osoby reagujące na leczenie	12 (10)	44 (19)
Skorygowana różnica w odsetku osób z odpowiedzią na leczenie (95% CI) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
Wartość p: skorygowana ^a		0,013

CI = przedział ufności; CMV = wirus cytomegalii; HSCT = przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; IAT = leczenie anty-CMV przypisane przez badacza; N = liczba pacjentów; SOT = przeszczepienie narządu litego.

^a Metodę średniej ważonej Cochran-Mantel-Haenszela zastosowano w przypadku skorygowanej różnicy w odsetku (maribawir-IAT), odnośnym 95% CI oraz wartości p po skorygowaniu według typu przeszczepu oraz stężenia DNA CMV w osoczu w punkcie początkowym badania.

^b Kontrolę objawów zakażenia CMV zdefiniowano jako ustąpienie lub poprawa choroby inwazyjnej tkanek lub zespołu CMV u pacjentów z objawami w punkcie początkowym badania lub brak nowych objawów u pacjentów bezobjawowych w punkcie początkowym badania.

Efekt terapeutyczny był spójny we wszystkich rodzajach przeszczepu, grupach wiekowych i obecności zespołu/choroby CMV w punkcie początkowym badania. Jednak produkt leczniczy LIVTENCITY był mniej skuteczny wobec uczestników ze zwiększonym poziomem DNA CMV ($\geq 50\,000$ j.m./ml) i pacjentów z brakiem oporności genotypowej (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Procent respondentów według podgrup w badaniu 303

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg dwa razy na dobę (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Typ przeszczepu				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Obciążenie wirusowe DNA CMV w punkcie początkowym badania				
Niskie	21/85	25	95/153	62
Średnie/Wysokie	7/32	22	36/82	44
Oporność genotypowa na inne środki anty -CMV				
Tak	15/70	21	76/121	63
Nie	10/33	30	42/96	44
Objawy/choroba CMV w punkcie początkowym badania				
Tak	1/8	13	10/21	48
Nie	27/109	25	121/214	57
Grupa wiekowa				
od 18 do 44 lat	8/32	25	28/55	51
od 45 do 64 lat	19/69	28	71/126	56
≥65 lat	1/16	6	32/54	59

CMV=cytomegalowirus, DNA=kwas deoksyrybonukleinowy, HSCT= przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, SOT= przeszczepienie narządu litego

Nawrót

Drugorzędowy punkt końcowy w postaci nawrotu wirerii CMV odnotowano u 57% pacjentów leczonych maribawirem i u 34% pacjentów leczonych IAT. Spośród nich w grupie leczonej maribawirem nawrót wirerii CMV podczas leczenia miało 18%, a w grupie IAT 12%. Nawrót wirerii CMV podczas obserwacji odnotowano u 39% pacjentów w grupie leczonej maribawirem i u 22% pacjentów w grupie leczonej IAT.

Całkowita umieralność: liczbę zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oceniano przez cały okres badania. W każdej grupie terapeutycznej w trakcie badania odnotowano zbliżony odsetek zgonów (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego LIVTENCITY w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakologiczna aktywność maribawiru jest związana z macierzystym produktem leczniczym. Farmakokinetykę maribawiru scharakteryzowano po podaniu doustnym u zdrowych ochotników i pacjentów po przeszczepieniu. Ekspozycja na maribawir zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki. U zdrowych uczestników średnie geometryczne wartości AUC_{0-t}, C_{maks.} i C_{min.} w stanie stacjonarnym wyniosły odpowiednio 101 µg·h/ml, 16,4 µg/ml i 2,89 µg/ml po podaniu doustnym 400 mg maribawiru dwa razy na dobę.

Poniżej przedstawiono ekspozycję na maribawir w stanie stacjonarnym u biorców przeszczepów po podaniu doustnym dawek 400 mg dwa razy na dobę, na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji. Stan stacjonarny został osiągnięty w ciągu 2 dni przy współczynniku akumulacji wynoszącym 1,47 dla AUC i 1,37 dla C_{maks.} Wewnątrzosobnicza (<22%) i międzysobnicza (<37%) zmienność parametrów farmakokinetycznych maribawiru jest niewielka lub umiarkowana.

Tabela 6: Właściwości farmakokinetyczne maribawiru u biorców przeszczepów na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej

GM parametru (% CV)	AUC _{0- tau} µg*h/mL	C _{maks.} µg/ml	C _{min.} µg/ml
Maribawir 400 mg dwa razy na dobę	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
GM: średnia geometryczna, % CV: geometryczny współczynnik zmienności			

Wchłanianie

Maribawir szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenia w osoczu w ciągu od 1,0 do 3,0 godzin po podaniu dawki. Na ekspozycję na maribawir nie wpływają: rozkruszenie tabletki, podanie rozkruszonej tabletki przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG)/ustno-żołądkowy lub podanie jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej (PPI), antagonistami receptora histaminowego H₂ (blokery H₂) lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy.

Wpływ jedzenia

U zdrowych ochotników doustne podanie pojedynczej dawki 400 mg maribawiru podczas posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu i wysokiej kaloryczności nie wywołało zmian w całkowitej ekspozycji (AUC) i spowodowało obniżenie C_{maks.} maribawiru o 28%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne.

Dystrybucja

Na podstawie analiz farmakokinetyki w populacji szacuje się, że pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 24,9 l.

Wiązanie maribawiru w warunkach *in vitro* z białkami osocza ludzkiego wynosiło 98,0% w zakresie stężeń 0,05–200 µg/ml. Wiązanie maribawiru z białkami w warunkach *ex vivo* (98,5–99,0%) było zgodne z danymi obserwowanymi w warunkach *in vitro*, bez widocznych różnic pomiędzy uczestnikami zdrowymi, uczestnikami z zaburzeniami czynności wątroby (umiarkowanymi) lub nerek (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi), pacjentami z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub pacjentami po przeszczepieniu.

Maribawir może przenikać przez barierę krew-mózg u ludzi, ale oczekuje się, że penetracja do OUN będzie niska w porównaniu ze stężeniami w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Dane *in vitro* wskazują, że maribawir jest substratem transporterów glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (BCRP) i transportera kationów organicznych 1 (OCT1). Zmiany stężenia maribawiru w osoczu spowodowane hamowaniem P-gp/BCRP/OCT1 nie były istotne klinicznie.

Metabolizm

Maribawir jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego przy udziale CYP3A4 (pierwotny szlak metaboliczny; szacuje się, że frakcja metabolizowana stanowi co najmniej 35%), z drugorzędnym udziałem CYP1A2 (szacuje się, że frakcja metabolizowana wynosi nie więcej niż 25%). Główny metabolit maribawiru powstaje w wyniku N-dealkilacji grupy izopropylowej i uznaje się go za metabolit nieaktywny farmakologicznie. Współczynnik metaboliczny dla tego głównego metabolitu w osoczu wynosił 0,15–0,20. Wiele enzymów UGT, tj. UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 i prawdopodobnie UGT1A9, uczestniczy w glukuronidacji maribawiru u ludzi. Niemniej jednak dane z badań *in vitro* wskazują, że udział glukuronidacji w całkowitym klirensie maribawiru jest niewielki.

Z badań *in vitro* wynika, że w metabolizmie maribawiru nie uczestniczą CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 ani UGT2B15.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji i klirens doustny maribawiru szacuje się odpowiednio na 4,3 godziny i 2,67 l/h u pacjentów po przeszczepieniu. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki [¹⁴C]-maribawiru w moczu i kale wykrywano odpowiednio mniej więcej 61% i 14% radioaktywności, przede wszystkim w postaci głównego i nieaktywnego metabolitu. Wydalanie maribawiru w niezmięnionej postaci z moczem jest minimalne.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu łagodnych, umiarkowanych ani ciężkich zaburzeń czynności nerek (zmierzony klirens kreatyniny w zakresie od 12 do 70 mL/min) na całkowite parametry farmakokinetyczne maribawiru po podaniu pojedynczej dawki 400 mg. Różnica w zakresie parametrów farmakokinetycznych maribawiru między pacjentami z łagodnymi/umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek a pacjentami z prawidłową czynnością nerek wyniosła <9%. Ponieważ maribawir silnie wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że maribawir zostanie w znacznym stopniu usunięty przez hemodializę lub dializę otrzewnową.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh, wynik 7–9) na parametry farmakokinetyczne całkowitego lub niezwiązanego maribawiru po podaniu pojedynczej dawki 200 mg maribawiru. W porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej wartości AUC i C_{maks.} były odpowiednio o 26% i 35% wyższe u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dochodzi do zwiększenia ekspozycji ustrojowej na maribawir.

Wiek, płeć, rasa, pochodzenie etniczne i masa ciała

Wiek (18–79 lat), płeć, rasa (biała, czarna, żółta lub inna), pochodzenie etniczne (latynoskie lub nie-latynoskie) i masa ciała (36 do 141 kg) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę maribawiru na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji.

Rodzaje przeszczepów

Rodzaje przeszczepów (HSCT w por. z SOT) lub różne typy SOT (wątroba, płuca, nerki lub serce) lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) w przewodzie pokarmowym nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę maribawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Informacje ogólne

U szczurów i małp obserwowano niedokrwistość regeneratywną i przerost komórek błony śluzowej przewodu pokarmowego towarzyszące odwodnieniu, obok klinicznych obserwacji miękkiego lub płynnego stolca oraz zmian elektrolitowych (tylko u małp). Poziom bez obserwowanych działań niepożądanych (NOAEL) nie został ustalony u małp i wynosił <100 mg/kg mc./dobę, co stanowi około 0,25 ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce dla ludzi (RHD). U szczurów NOAEL wynosił 25 mg/kg mc./dobę, przy czym ekspozycja była 0,05 i 0,1 razy większa od ekspozycji u ludzi przy RHD odpowiednio u samców i samic.

Maribawir nie był fototoksyczny w warunkach *in vitro*, dlatego uważa się, że potencjał fototoksyczności u ludzi jest mało prawdopodobny.

Maribawir wykryto w małych stężeniach w splocie naczyniówkowym u szczurów oraz w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym u małp (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Działanie rakotwórcze

Nie zidentyfikowano potencjału rakotwórczego u szczurów w dawkach do 100 mg/kg mc./dobę, przy których ekspozycja u samców i samic była odpowiednio o 0,2 i 0,36 razy większa niż ekspozycja u ludzi przy RHD. Nie jest pewne, w jaki sposób niejednoznaczne zwiększenie częstości występowania naczynek, naczynekomięsaków oraz naczynek/naczynekomięsaków łącznie w wielu tkankach u samców myszy w przypadku dawki 150 mg/kg mc./dobę przekłada się na ryzyko u ludzi, biorąc pod uwagę brak wpływu u samic myszy lub szczurów po 104 tygodniach podawania, brak wpływu na proliferację nowotworów u samców i samic myszy po 13 tygodniach podawania, ujemne wyniki panelu badań genotoksyczności i różnicę w czasie podawania u ludzi. W odniesieniu do kolejnej niższej dawki wynoszącej 75 mg/kg mc./dobę, tj. około 0,35 i 0,25-krotności ekspozycji klinicznej, odpowiednio u samców i samic, nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Mutagenеза

Maribawir nie miał działania mutagennego w teście mutacji bakteryjnych ani działania klastogennego w teście mikrojądrowym szpiku kostnego. W testach z wykorzystaniem mysich komórek chłoniaka maribawir wykazywał potencjał mutageny przy braku aktywacji metabolicznej, a w obecności aktywacji metabolicznej wyniki były niejednoznaczne. Zasadniczo istniejące dowody przemawiają za tym, że maribawir nie ma potencjału genotoksycznego.

Reprodukcja

Płodność

W połączonym badaniu dotyczącym płodności oraz rozwoju zarodka i płodu u szczurów nie stwierdzono wpływu maribawiru na płodność. Niemniej jednak u samców szczurów zaobserwowano zmniejszenie prędkości plemników poruszających się w linii prostej przy dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dobę (która według szacunków jest niższa niż ekspozycja u ludzi przy RHD), chociaż nie miało to żadnego wpływu na płodność samców.

Rozwój prenatalny i postnatalny

W połączonym badaniu dotyczącym płodności oraz rozwoju zarodka i płodu u szczurów maribawir nie miał działania teratogenego i nie wpływał na wzrost lub rozwój zarodka i płodu w dawkach do 400 mg/kg mc./dobę. U samic, przy wszystkich badanych dawkach maribawiru, które były również toksyczne dla matki, obserwowano zmniejszenie liczby zdolnych do życia płodów w wyniku zwiększenia liczby wczesnych resorpcji i strat po implantacji. Najniższa dawka odpowiadała w przybliżeniu połowie ekspozycji u ludzi przy RHD. W badaniu dotyczącym toksyczności rozwojowej w okresie prenatalnym i postnatalnym przeprowadzonym na szczurach, przy dawkach maribawiru ≥ 150 mg/kg mc./dobę zaobserwowano zmniejszoną przeżywalność potomstwa z powodu złej pielęgnacji przez matkę i zmniejszonego przyrostu masy ciała związanego z opóźnieniem w osiąganiu kluczowych etapów rozwoju (odwarstwienie małżowiny usznej, otwarcie oczu i oddzielenie napletka). Przy dawce 50 mg/kg mc./dobę nie obserwowano wpływu na rozwój w okresie postnatalnym. Płodność i skuteczność parzenia w pokoleniu F₁ oraz jego zdolność do utrzymania ciąży i urodzenia żywego potomstwa pozostawała niezmieniona do dawki 400 mg/kg mc./dobę.

U królików maribawir nie miał działania teratogenego w dawkach do 100 mg/kg mc./dobę (około 0,45-krotność ekspozycji u ludzi przy RHD).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))

Glikolan sodowy skrobi

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Makrogol (glikol polietylenowy) (E1521)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E553b)

Lak aluminiowy z błękitem brylantowym FCF (UE) (E133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

Wielkości opakowań: 28, 56 lub 112 (2 butelki po 56 tabletek) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irlandia

E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 listopada 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LIVTENCITY 200 mg tabletki powlekane
maribawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg maribawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

112 tabletek powlekanych (2 butelki po 56 tabletek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1672/001 28 tabletek powlekanych
EU/1/22/1672/002 56 tabletek powlekanych
EU/1/22/1672/003 112 tabletek powlekanych (2 butelki po 56 tabletek)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

LIVTENCITY 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LIVTENCITY 200 mg tabletki powlekane
maribawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg maribawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1672/001 28 tabletek powlekanych
EU/1/22/1672/002 56 tabletek powlekanych
EU/1/22/1672/003 112 tabletek powlekanych (2 butelki po 56 tabletek)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

LIVTENCITY 200 mg tabletki powlekane maribawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LIVTENCITY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIVTENCITY
3. Jak stosować lek LIVTENCITY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LIVTENCITY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LIVTENCITY i w jakim celu się go stosuje

LIVTENCITY to lek przeciwwirusowy zawierający substancję czynną maribawir.

Jest to lek przeznaczony do leczenia osób dorosłych po przeszczepieniu narządu lub szpiku kostnego, u których doszło do zakażenia CMV („wirusem cytomegalii”), które nie ustąpiło lub nawróciło po zastosowaniu innego leku przeciwwirusowego.

CMV to wirus, który występuje u wielu osób bez objawów i który zwykle pozostaje w organizmie, nie powodując żadnych szkód. Jednakże jeśli układ odpornościowy jest osłabiony po przeszczepieniu narządu lub szpiku kostnego, pacjent może być bardziej narażony na zachorowanie wywołane przez CMV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIVTENCITY

Kiedy nie stosować leku LIVTENCITY

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków:
 - gancyklowir (stosowany w leczeniu zakażenia CMV)
 - walgancyklowir (stosowany w leczeniu zakażenia CMV)

Nie należy przyjmować leku LIVTENCITY, jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zażyciem leku LIVTENCITY należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli pacjent jest już leczony cyklosporyną, takrolimusem, sirolimusem lub ewerolimusem (lekami zapobiegającymi odrzuceniu przeszczepu), przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIVTENCITY należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. W celu sprawdzenia poziomu tych leków mogą być konieczne dodatkowe badania krwi. Wysoki poziom tych leków może powodować poważne skutki uboczne.

Dzieci i młodzież

Lek LIVTENCITY nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Wynika to z faktu, że lek LIVTENCITY nie był badany w tej grupie wiekowej.

LIVTENCITY a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Jest to ważne, ponieważ lek LIVTENCITY może wpływać na sposób działania innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie leku LIVTENCITY. Lekarz lub farmaceuta poinformuje pacjenta, czy przyjmowanie leku LIVTENCITY z innymi lekami jest bezpieczne.

Niektórych leków nie wolno przyjmować razem z lekiem LIVTENCITY. Patrz wykaz w punkcie „Kiedy nie stosować leku LIVTENCITY”.

Należy również poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków. Jest to ważne, ponieważ lekarz może być zmuszony do zmiany leków lub dawki stosowanych leków:

- ryfabutyna, ryfampicyna - stosowane w leczeniu gruźlicy (TB) lub powiązanych infekcji
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) - lek roślinny stosowany w leczeniu depresji i problemów ze snem
- statyny, takie jak atorwastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna, prawastatyna, pitawastatyna - stosowane w leczeniu wysokiego poziomu cholesterolu
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina - zwykle stosowane w leczeniu napadów drgawkowych (padaczki)
- efawirenz, etrawiryna, newirapina - stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV
- lek zobojętniający kwas żołądkowy (doustna zawiesina wodorotlenku glinu i wodorotlenku magnezu) stosowany w leczeniu zgagi lub niestrawności z powodu nadmiaru kwasu żołądkowego
- famotydyna - stosowana w leczeniu zgagi lub niestrawności z powodu nadmiaru kwasu żołądkowego
- digoksyna - lek stosowany w chorobach serca
- klarytromycyna - antybiotyk
- ketokonazol i worykonazol - leki stosowane w zakażeniach grzybiczych
- diltiazem - lek stosowany w chorobach serca
- dekstrometorfan - lek przeciwkaszlowy
- warfaryna - lek przeciwzakrzepowy
- doustne sterydy antykoncepcyjne - stosowane w celu zapobiegania ciąży
- midazolam - stosowany jako lek uspokajający

Pacjent może poprosić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o listę leków, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem LIVTENCITY.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się stosowania leku LIVTENCITY w okresie ciąży. Wynika to z faktu, że lek ten nie był badany w okresie ciąży i nie wiadomo, czy lek LIVTENCITY ma szkodliwy wpływ na płód.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poinformować o tym lekarza przed przyjęciem tego leku. Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku LIVTENCITY. Wynika to z faktu, iż nie wiadomo, czy lek LIVTENCITY może przedostawać się do mleka matki lub czy będzie to miało wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

LIVTENCITY nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek LIVTENCITY zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletkie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek LIVTENCITY

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka to 400 mg dwa razy dziennie. Oznacza to, że należy przyjmować dwie tabletki leku LIVTENCITY 200 mg rano i kolejne dwie tabletki 200 mg wieczorem. Lek można przyjmować niezależnie od posiłku, w postaci całej tabletki lub rozkruszonej tabletki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku LIVTENCITY

W przypadku zastosowania zbyt dużej dawki leku LIVTENCITY należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Pominięcie zastosowania leku LIVTENCITY

Jeżeli dojdzie do pominięcia dawki, a do następnej regularnej dawki pozostanie mniej niż 3 godziny, należy opuścić pominiętą dawkę i wrócić do normalnego harmonogramu. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku LIVTENCITY

Nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej, nie należy przerywać stosowania leku LIVTENCITY bez konsultacji z lekarzem. Przyjmowanie leku LIVTENCITY zgodnie z zaleceniami powinno zapewnić największe prawdopodobieństwo wyleczenia zakażenia i/lub choroby CMV.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmiany smaku
- mdłości (nudności)
- biegunka
- wymioty
- zmęczenie

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększone stężenie we krwi leków stosowanych w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu
ból brzucha
- utrata apetytu
- ból głowy
- zmniejszenie masy ciała

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LIVTENCITY

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LIVTENCITY

- Substancją czynną leku jest maribawir. Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg maribawiru.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to:
- Rdzeń tabletki:
- Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), glikolan sodowy skrobi (patrz punkt 2), magnezu stearynian (E470b)
- Otoczka:
- Alkohol poliwinylowy (E1203), Makrogol (tj. glikol polietylenowy) (E1521), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), lak aluminiowy z błękitem brylantowym FCF (UE) (E133)

Jak wygląda lek LIVTENCITY i co zawiera opakowanie

LIVTENCITY 200 mg tabletki powlekane to niebieskie, owalne, wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „SHP” po jednej stronie i „620” po drugiej stronie.

Tabletki są pakowane w butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierające 28, 56 lub 112 (2 butelki po 56 tabletek) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.