

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LIVTENCITY 200 mg comprimés pelliculés.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 200 mg de maribavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé bleu, ovale et convexe de 15,5 mm, portant l'inscription « SHP » sur une face et « 620 » sur l'autre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

LIVTENCITY est indiqué dans le traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalovirus (CMV) réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet chez les patients adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe d'organe solide (GOS).

Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

LIVTENCITY doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients ayant reçu une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques.

#### Posologie

La dose recommandée de LIVTENCITY est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 800 mg pendant 8 semaines. La durée du traitement peut devoir être individualisée en fonction des caractéristiques cliniques de chaque patient.

#### Co-administration avec les inducteurs du CYP3A

La co-administration de LIVTENCITY avec les inducteurs puissants du cytochrome P450 3A (CYP3A) comme la rifampicine, la rifabutine ou le millepertuis n'est pas recommandée en raison du risque de diminution de l'efficacité du maribavir.

Si la co-administration de LIVTENCITY avec d'autres inducteurs puissants ou modérés du CYP3A (par exemple : carbamazépine, éfavirenz, phénobarbital et phénytoïne) ne peut être évitée, la dose de LIVTENCITY doit être augmentée à 1 200 mg deux fois par jour (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

### Oubli de dose

Il convient d'indiquer aux patients que, s'ils oublient une dose de LIVTENCITY et que la prochaine dose est prévue dans les 3 heures suivantes, ils ne doivent pas prendre la dose oubliée et doivent poursuivre le traitement selon le calendrier habituel. Les patients ne doivent pas doubler leur prochaine dose ni prendre plus que la dose prescrite.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique de LIVTENCITY n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'administration de LIVTENCITY chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT), y compris les patients sous dialyse, n'a pas été étudiée. Aucune adaptation posologique ne devrait être requise chez les patients sous dialyse en raison de la forte liaison du maribavir aux protéines plasmatiques (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de LIVTENCITY n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). L'administration de LIVTENCITY chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'a pas été étudiée. On ne sait pas si l'exposition au maribavir est susceptible d'augmenter significativement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque LIVTENCITY est administré à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de LIVTENCITY chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie orale.

LIVTENCITY est destiné à l'administration orale uniquement, avec ou sans nourriture. Le comprimé pelliculé peut être pris sous la forme d'un comprimé entier, d'un comprimé écrasé ou d'un comprimé écrasé administré par sonde nasogastrique ou orogastrique.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec le ganciclovir ou le valganciclovir (voir rubrique 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Échec virologique pendant le traitement et rechute après le traitement

Un échec virologique peut survenir pendant et après le traitement par LIVTENCITY. Une rechute virologique après le traitement s'est généralement produite dans les 4 à 8 semaines suivant l'arrêt du traitement. Certaines mutations de pUL97 associées à la résistance au maribavir confèrent une résistance croisée au ganciclovir et au valganciclovir. Il convient de surveiller les concentrations d'ADN du CMV et de rechercher les mutations de résistance chez les patients qui ne répondent pas au traitement. Le traitement doit être arrêté si des mutations de résistance au maribavir sont détectées.

##### Maladie à CMV avec atteinte du système nerveux central (SNC)

LIVTENCITY n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une infection à CMV du SNC. D'après les données non cliniques, la pénétration du maribavir dans le SNC devrait être faible par rapport aux taux plasmatiques (voir rubriques 5.2 et 5.3). Par conséquent, LIVTENCITY ne devrait pas être efficace pour le traitement des infections du SNC à CMV (par exemple, la méningoencéphalite).

##### Utilisation avec des immunosuppresseurs

LIVTENCITY est susceptible d'augmenter les concentrations d'immunosuppresseurs qui sont des substrats du cytochrome P450 (CYP)3A/de la P-gp à marge thérapeutique étroite (notamment le tacrolimus, la ciclosporine, le sirolimus et l'évérolimus). Les concentrations plasmatiques de ces immunosuppresseurs doivent être surveillées fréquemment tout au long du traitement par LIVTENCITY, en particulier après l'instauration et l'arrêt du traitement par LIVTENCITY, et les doses doivent être adaptées, si nécessaire (voir rubriques 4.5, 4.8 et 5.2).

##### Risque d'effets indésirables ou de réduction de l'effet thérapeutique en raison d'interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de LIVTENCITY avec certains médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, dont certaines peuvent conduire à :

- d'éventuels effets indésirables cliniquement significatifs dus à une plus grande exposition aux médicaments concomitants ;
- une réduction de l'effet thérapeutique de LIVTENCITY.

Voir le Tableau 1 pour connaître les mesures à prendre afin de prévenir ou gérer ces interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, y compris les recommandations posologiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

##### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### Effet d'autres médicaments sur le maribavir

Le maribavir est métabolisé principalement par le CYP3A, et les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A sont susceptibles d'affecter la clairance du maribavir (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante de maribavir avec des médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de maribavir (voir rubrique 5.2). Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque le maribavir est co-administré avec des inhibiteurs du CYP3A.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A (tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'éfavirenz et le millepertuis) peut diminuer de façon significative les concentrations plasmatiques de maribavir et entraîner une diminution de l'efficacité. Par conséquent, d'autres médicaments n'ayant aucun potentiel d'induction du CYP3A doivent être envisagés. La co-administration de maribavir avec les inducteurs puissants du cytochrome P450 3A (CYP3A) tels que la rifampicine, la rifabutine ou le millepertuis n'est pas recommandée.

Si la co-administration de maribavir avec d'autres inducteurs puissants ou modérés du CYP3A (p. ex. carbamazépine, éfavirenz, phénobarbital et phénytoïne) ne peut être évitée, la dose de maribavir doit être augmentée à 1 200 mg deux fois par jour (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Effet de maribavir sur d'autres médicaments

La co-administration de maribavir avec le valganciclovir et ganciclovir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Le maribavir peut être antagoniste de l'action antivirale du ganciclovir et du valganciclovir en inhibant la sérine/thréonine kinase UL97 du CMV humain, qui est nécessaire à l'activation/phosphorylation du ganciclovir et du valganciclovir (voir rubriques 4.3 et 5.1).

Aux concentrations thérapeutiques, des interactions cliniquement pertinentes ne sont pas attendues lorsque le maribavir est co-administré avec des substrats des CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 et 3A4 ; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ; pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) ; protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE)/2K ; transporteurs d'anions organiques (OAT)1 ; transporteurs de cations organiques (OCT)1 et OCT2 ; polypeptide de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3, d'après les résultats des interactions *in vitro* et cliniques (Tableau 1 et rubrique 5.2).

*In vitro*, le maribavir agit comme un inducteur de l'enzyme CYP1A2. Il n'existe pas de données cliniques permettant d'exclure un risque d'interaction via l'induction du CYP1A2 *in vivo*. Par conséquent, la co-administration du maribavir et de médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP1A2 à marge thérapeutique étroite (par exemple, la tizanidine et la théophylline) doit être évitée en raison du risque de manque d'efficacité des substrats du CYP1A2.

La co-administration de maribavir a augmenté les concentrations plasmatiques de tacrolimus (voir Tableau 1). Lorsque les immunosuppresseurs tacrolimus, ciclosporine, évérolimus ou sirolimus sont co-administrés avec le maribavir, les concentrations des immunosuppresseurs doivent être surveillées fréquemment tout au long du traitement par le maribavir, en particulier après l'instauration et l'arrêt du traitement par le maribavir et la dose adaptée, si nécessaire (voir rubriques 4.4 et Tableau 1).

*In vitro*, le maribavir a inhibé le transporteur P-gp à des concentrations cliniquement pertinentes. Dans une étude clinique, la co-administration de maribavir a augmenté les concentrations plasmatiques de digoxine (voir Tableau 1). Par conséquent, la prudence est de mise lorsque le maribavir et des substrats sensibles de la P-gp (p. ex., digoxine, dabigatran) sont co-administrés. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées, et la dose de digoxine diminuée si nécessaire (voir Tableau 1).

*In vitro*, le maribavir a inhibé le transporteur BCRP à des concentrations cliniquement pertinentes. Par conséquent, la co-administration de maribavir avec des substrats sensibles de la BCRP, comme la rosuvastatine, devrait augmenter leur exposition et entraîner des effets indésirables.

*In vitro*, le maribavir inhibe l'OAT3, par conséquent, les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par l'OAT3 peuvent être augmentées (par exemple : ciprofloxacine, imipénème et cilastine).

*In vitro*, le maribavir inhibe MATE1. Il n'existe pas de données cliniques permettant de déterminer si la co-administration du maribavir et des substrats sensibles de MATE1 (par exemple, la metformine) pourrait potentiellement conduire à des interactions cliniquement pertinentes.

## Informations générales

En cas d'adaptations posologiques des médicaments concomitants en raison du traitement par le maribavir, les doses doivent être réajustées après la fin du traitement par le maribavir. Le Tableau 1 présente une liste des interactions médicamenteuses avérées ou potentiellement significatives sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées avec le maribavir ou sont des interactions médicamenteuses prévisibles susceptibles de survenir avec le maribavir (voir rubriques 4.4 et 5.2).

**Tableau 1 : Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments.**

Médicament par classe thérapeutique	Effet sur le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) (mécanisme d'action probable)	Recommandation concernant la co-administration avec le maribavir
<b>Agents antiacides</b>		
antiacide (suspension buvable d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium) (20 mL en dose unique, maribavir 100 mg en dose unique)	↔ maribavir ASC 0,89 (0,83 ; 0,96) C <sub>max</sub> 0,84 (0,75 ; 0,94)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
famotidine	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ maribavir	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
pantoprazole	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ maribavir	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
oméprazole	↔ maribavir ↑ rapport de concentration plasmatique oméprazole/ 5-hydroxyoméprazole 1,71 (1,51 ; 1,92) 2 h après (inhibition du CYP2C19)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Anti-arythmiques</b>		
digoxine (0,5 mg en dose unique, 400 mg deux fois par jour de maribavir)	↔ digoxine ASC 1,21 (1,10 ; 1,32) C <sub>max</sub> 1,25 (1,13 ; 1,38) (inhibition de la P-gp)	Faire preuve de prudence lorsque le maribavir et la digoxine sont co-administrés. Surveiller les concentrations sériques de digoxine. La dose de substrats sensibles de la P-gp, tels que la digoxine, peut devoir être diminuée lors de la co-administration avec le maribavir.
<b>Antibiotiques</b>		
clarithromycine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ maribavir (inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

<b>Médicament par classe thérapeutique</b>	<b>Effet sur le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandation concernant la co-administration avec le maribavir</b>
<b>Anticonvulsivants</b>		
carbamazépine phénobarbital phénytoïne	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ maribavir (induction du CYP3A)	Une adaptation posologique du maribavir à 1 200 mg deux fois par jour est recommandée lors de la co-administration avec ces anticonvulsivants.
<b>Antifongiques</b>		
kétoconazole (400 mg en dose unique, maribavir 400 mg en dose unique)	↑ maribavir ASC 1,53 (1,44 ; 1,63) C <sub>max</sub> 1,10 (1,01 ; 1,19) (inhibition du CYP3A et de la P-gp)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
voriconazole (200 mg deux fois par jour, maribavir 400 mg deux fois par jour)	Attendu : ↑ maribavir (inhibition du CYP3A) ↔ voriconazole ASC 0,93 (0,83 ; 1,05) C <sub>max</sub> 1,00 (0,87 ; 1,15) (inhibition du CYP2C19)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Antihypertenseurs</b>		
diltiazem	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ maribavir (inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Antimycobactériens</b>		
rifabutine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ maribavir (induction du CYP3A)	La co-administration du maribavir avec la rifabutine n'est pas recommandée en raison du risque de diminution de l'efficacité du maribavir.
rifampicine (600 mg une fois par jour, maribavir 400 mg deux fois par jour)	↓ maribavir ASC 0,40 (0,36 ; 0,44) C <sub>max</sub> 0,61 (0,52 ; 0,72) C <sub>min</sub> 0,18 (0,14 ; 0,25) (induction du CYP3A et du CYP1A2)	La co-administration du maribavir avec la rifampicine n'est pas recommandée en raison du risque de diminution de l'efficacité du maribavir.
<b>Antitussifs</b>		
dextrométhorphan (30 mg en dose unique, maribavir 400 mg deux fois par jour)	↔ dextrométhorphan ASC 0,97 (0,94 ; 1,00) C <sub>max</sub> 0,94 (0,88 ; 1,01) (inhibition du CYP2D6)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Stimulants du SNC</b>		
<b>Produits à base de plantes</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ maribavir (induction du CYP3A)	La co-administration du maribavir avec le millepertuis n'est pas recommandée en raison du risque de diminution de l'efficacité du maribavir.

<b>Médicament par classe thérapeutique</b>	<b>Effet sur le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) (mécanisme d'action probable)</b>	<b>Recommandation concernant la co-administration avec le maribavir</b>
<b>Agents anti-VIH</b>		
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
Éfavirenz Étravirine Névirapine	Interaction non étudiée. Attendu : ↓ maribavir (induction du CYP3A)	Une adaptation de la dose de maribavir à 1 200 mg deux fois par jour est recommandée lors de la co-administration avec ces inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
Ténofovir disoproxil Ténofovir alafénamide Abacavir Lamivudine Emtricitabine	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ maribavir ↔ inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Inhibiteurs de protéase</b>		
Inhibiteurs de protéase renforcés par le ritonavir (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ maribavir (inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Inhibiteurs de l'intégrase</b>		
dolutégravir	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ maribavir ↔ dolutégravir	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</b>		
atorvastatine fluvastatine simvastatine	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (inhibition de la BCRP)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
rosuvastatine <sup>a</sup>	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ rosuvastatine (inhibition de la BCRP)	Le patient doit être surveillé de près pour détecter les événements liés à la rosuvastatine, en particulier la survenue de myopathie et de rhabdomyolyse.
<b>Immunosuppresseurs</b>		
cyclosporine <sup>a</sup> évérolimus <sup>a</sup> sirolimus <sup>a</sup>	Interaction non étudiée. Attendu : ↑ cyclosporine, évérolimus, sirolimus (inhibition du CYP3A/de la P-gp)	Surveiller fréquemment les concentrations de cyclosporine, d'évérolimus et de sirolimus, en particulier après l'instauration et l'arrêt du traitement par le maribavir et ajuster la dose, si nécessaire.
tacrolimus <sup>a</sup>	↑ tacrolimus ASC 1,51 (1,39 ; 1,65) C <sub>max</sub> 1,38 (1,20 ; 1,57) C <sub>min</sub> 1,57 (1,41 ; 1,74) (inhibition du CYP3A/de la P-gp)	Surveiller fréquemment les concentrations de tacrolimus, en particulier après l'instauration et l'arrêt du traitement par le maribavir et ajuster la dose, si nécessaire.

Médicament par classe thérapeutique	Effet sur le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) (mécanisme d'action probable)	Recommandation concernant la co-administration avec le maribavir
<b>Anticoagulants oraux</b>		
warfarine (10 mg en dose unique, maribavir 400 mg deux fois par jour)	↔ S-warfarine ASC 1,01 (0,95 ; 1,07) (inhibition du CYP2C9)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Contraceptifs oraux</b>		
contraceptifs oraux stéroïdiens à usage systémique	Interaction non étudiée. Attendu : ↔ contraceptifs oraux stéroïdiens (inhibition du CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Sédatifs</b>		
midazolam (0,075 mg/kg en dose unique, maribavir 400 mg deux fois par jour) pendant 7 jours	↔ midazolam  ASC 0,89 (0,79 ; 1,00) C <sub>max</sub> 0,82 (0,70 ; 0,96)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de changement; IC = intervalle de confiance

\*ASC<sub>0-∞</sub> pour une dose unique, ASC<sub>0-12</sub> pour une dose biquotidienne

Remarque : le tableau n'est pas exhaustif mais fournit des exemples d'interactions cliniquement pertinentes.

<sup>a</sup> Se référer aux informations de prescription respectives.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du maribavir chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). LIVTENCITY n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Le maribavir ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux stéroïdiens à usage systémique (voir rubrique 4.5).

### Allaitement

On ne sait pas si le maribavir ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le LIVTENCITY.

### Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'homme avec LIVTENCITY. Aucun effet sur la fertilité ou les performances de reproduction n'a été noté chez le rat dans une étude combinée de fertilité et de développement embryofœtal, cependant, une diminution de la vitesse linéaire des spermatozoïdes a été observée à des doses ≥ 100 mg/kg/jour (ce qui est estimé à < 1 fois l'exposition humaine à la dose recommandée chez l'homme [DRH]). Il n'y a pas eu d'effets sur les organes reproducteurs chez les

mâles ou les femelles dans les études non cliniques effectuées chez le rat et le singe (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

LIVTENCITY n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les événements indésirables ont été recueillis pendant la phase de traitement et la phase de suivi jusqu'à la semaine 20 de l'étude de phase III (voir rubrique 5.1). L'exposition moyenne (SD) pour LIVTENCITY était de 48,6 (13,82) jours avec un maximum de 60 jours. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés, survenant chez au moins 10 % des patients du groupe LIVTENCITY, ont été les suivants : altération du goût (46 %), nausées (21 %), diarrhée (19 %), vomissements (14 %) et fatigue (12 %). Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés ont été la diarrhée (2 %) et les nausées, une diminution du poids, la fatigue, une augmentation de la concentration du médicament immunosuppresseur et les vomissements (tous > 1 %).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 2 : Effets indésirables identifiés avec LIVTENCITY**

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Très fréquent	Altération du goût*
	Fréquent	Céphalée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements
	Fréquent	Douleur abdominale haute
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Fréquent	Diminution de l'appétit
Investigations	Fréquent	Augmentation de la concentration du médicament immunosuppresseur *, Diminution du poids

##### Description de certains effets indésirables\*

###### *Altération du goût*

Une altération du goût (regroupant les termes préférentiels signalés, soit agueusie, dysgueusie, hypogueusie et trouble du goût) est apparue chez 46 % des patients traités par LIVTENCITY. Ces événements ont, dans de rares cas, conduit à l'arrêt du traitement par LIVTENCITY (0,9 %) et, pour la plupart des patients, ils se sont résorbés pendant le traitement (37 %) ou dans un délai médian de 7 jours (estimation Kaplan-Meier, IC à 95 % : 4-8 jours) après l'arrêt du traitement.

## *Augmentations des concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs*

Une augmentation de la concentration des immunosuppresseurs (regroupant les termes préférentiels concentration de médicament immunosuppresseur augmentée et concentration médicamenteuse augmentée) est survenue chez 9 % des patients traités par LIVTENCITY. LIVTENCITY est susceptible d'augmenter les concentrations d'immunosuppresseurs qui sont des substrats du CYP3A et/ou de la P-gp à marge thérapeutique étroite (notamment le tacrolimus, la ciclosporine, le sirolimus et l'évérolimus) (Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Dans l'étude 303, un surdosage accidentel d'une seule dose supplémentaire est survenu chez 1 patient traité par LIVTENCITY au jour 13 (dose quotidienne totale de 1 200 mg). Aucun effet indésirable n'a été signalé.

Dans l'étude 202, 40 patients ont été exposés à des doses de 800 mg deux fois par jour et 40 patients ont été exposés à des doses de 1 200 mg deux fois par jour pendant une durée moyenne d'environ 90 jours. Dans l'étude 203, 40 patients ont été exposés à des doses de 800 mg deux fois par jour et 39 patients ont été exposés à des doses de 1 200 mg deux fois par jour pendant une durée maximale de 177 jours. Il n'y a pas eu de différence notable au niveau du profil de sécurité dans l'une ou l'autre des études par rapport au groupe recevant 400 mg deux fois par jour dans l'étude 303, dans laquelle les patients ont reçu du maribavir pendant une durée maximale de 60 jours.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour le maribavir. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter les effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié. En raison de la forte liaison du maribavir aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse réduise de manière significative les concentrations plasmatiques de maribavir.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, Code ATC : J05AX10.

#### Mécanisme d'action

Le maribavir est un inhibiteur compétitif de la protéine kinase UL97. L'inhibition de UL97 se produit à la phase de réplication de l'ADN viral, en inhibant la sérine/thréonine kinase UL97 par inhibition compétitive de la liaison de l'ATP au site de liaison de l'ATP de la kinase, sans affecter le processus de maturation des concatémères, abolissant l'action de la phosphotransférase ce qui inhibe la réplication et la maturation de l'ADN du CMV, l'encapsidation de l'ADN du CMV et la sortie nucléaire de l'ADN du CMV.

#### Activité antivirale

Le maribavir a inhibé la réplication du CMV humain par réduction du rendement viral, hybridation de l'ADN et réduction des plaques dans la lignée cellulaire des fibroblastes pulmonaires humains (MRC-5), des reins embryonnaires humains (HEK) et des fibroblastes de prépuce humain (MRHF). Les

valeurs de la CE<sub>50</sub> variaient de 0,03 à 2,2 µM selon la lignée cellulaire et le critère d'évaluation de l'essai. L'activité antivirale du maribavir en culture cellulaire a également été évaluée contre des isolats cliniques de CMV. Les valeurs médianes de la CE<sub>50</sub> étaient de 0,1 µM (n = 10, intervalle 0,03 à 0,13 µM) et de 0,28 µM (n = 10, intervalle de 0,12 à 0,56 µM) d'après les essais d'hybridation de l'ADN et de réduction des plaques, respectivement. Aucune différence significative des valeurs de la CE<sub>50</sub> entre les quatre génotypes de la glycoprotéine B du CMV humain (N = 2, 1, 4 et 1 pour gB1, gB2, gB3 et gB4, respectivement) n'a été observée.

#### Activité antivirale en association

Lorsque le maribavir a été testé *in vitro* en association avec d'autres composés antiviraux, un fort antagonisme a été observé avec le ganciclovir.

Aucun antagonisme n'a été observé en association avec le cidofovir, le foscarnet et le letermovir.

#### Résistance virale

##### *En culture cellulaire*

Le maribavir n'affecte pas l'ADN polymérase codée par le gène UL54 qui, lorsqu'elle présente certaines mutations, confère une résistance au ganciclovir/valganciclovir, au foscarnet et/ou au cidofovir. Des mutations conférant une résistance au maribavir ont été identifiées sur le gène UL97 : L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L et Y617del. Ces mutations confèrent une résistance avec une augmentation de 3,5 fois à > 200 fois des valeurs de la CE<sub>50</sub>. Les variants du gène UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC et 301311del) n'ont conféré qu'une légère résistance au maribavir (augmentation de la CE<sub>50</sub> < 5 fois), tandis que L335P conférait une résistance élevée au maribavir.

##### *Dans les études cliniques*

Dans l'étude 202 et l'étude 203 de phase II évaluant le maribavir chez 279 receveurs d'une GCSH ou d'une GOS, les données de génotypage pUL97 post-traitement de 23 des 29 patients qui ont initialement obtenu une clairance de la virémie et qui ont ensuite présenté une infection à CMV récurrente alors qu'ils étaient sous maribavir ont montré que 17 patients présentaient les mutations T409M ou H411Y et 6 patients la mutation C480F. Parmi les 25 patients qui n'ont pas répondu à un traitement par maribavir > 14 jours, 9 présentaient les mutations T409M ou H411Y, et 5 patients la mutation C480F. Un génotypage supplémentaire de pUL27 a été effectué chez 39 patients de l'étude 202 et 43 patients de l'étude 203. La seule substitution d'acides aminés associée à la résistance dans pUL27 qui n'a pas été détectée à l'inclusion de l'étude était G344D. L'analyse phénotypique des recombinants pUL27 et pUL97 a montré que les mutations T409M, H411Y et C480F de pUL97 conféraient une augmentation de 78 fois, 15 fois et 224 fois, respectivement, de la CE<sub>50</sub> du maribavir par rapport à la souche sauvage, tandis que la mutation G344D de pUL27 n'a montré aucune différence dans la CE<sub>50</sub> du maribavir par rapport à la souche sauvage.

Dans l'étude 303 de phase III évaluant le maribavir chez des patients présentant une résistance phénotypique au valganciclovir/ganciclovir, une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de pUL97 et pUL27 a été réalisée sur 134 séquences appariées provenant de patients traités par le maribavir. Les substitutions de pUL97 apparues sous traitement F342Y (4,5 fois), T409M (78 fois), H411L/N/Y (69, 9 et 12 fois, respectivement) et/ou C480F (224 fois) ont été détectées chez 60 patients et ont été associées à une non-réponse (47 patients étaient en échec thérapeutique et 13 patients étaient en rechute). Un patient présentant la substitution de pUL27 L193F (sensibilité au maribavir réduite de 2,6 fois) à l'inclusion de l'étude n'a pas satisfait au critère d'évaluation principal (clairance de la virémie du CMV à semaine 8). En outre, les mutations multiples suivantes ont été associées à une non-réponse : F342Y+T409M+H411N (78 fois), C480F+H411L+H411Y (224 fois), F342Y+H411Y (56 fois), T409M+C480F (224 fois) et H411Y+C480F (224 fois).

## Résistance croisée

Une résistance croisée a été observée entre le maribavir et le ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV) en culture cellulaire et dans les études cliniques. Dans l'étude 303 de phase III, 44 patients du groupe maribavir présentaient des substitutions associées à la résistance (SAR) apparues sous traitement par le traitement attribué par l'investigateur (TAI). Parmi ceux-ci, 24 présentaient la SAR C480F ou la F342Y apparues sous traitement, toutes deux ayant une résistance croisée à la fois au ganciclovir/valganciclovir et au maribavir. Parmi ces 24 patients, 1 (0,04 %) a satisfait au critère d'évaluation principal (clairance confirmée de la virémie du CMV à semaine 8). Dans l'ensemble, seuls huit parmi ces 44 patients ont satisfait au critère d'évaluation principal.

Les substitutions F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L et Y617del de pUL97 associées à la résistance au vGCV/GCV réduisent la sensibilité au maribavir de > 4,5 fois. Les autres voies de résistance au vGCV/GCV n'ont pas été évaluées pour la résistance croisée avec le maribavir. Les substitutions de l'ADN polymérase pUL54 conférant une résistance au vGCV/GCV, au cidofovir ou au foscarnet sont restées sensibles au maribavir.

Les substitutions de pUL97 F342Y et C480F sont des substitutions associées à la résistance apparue sous traitement par le maribavir qui confèrent une réduction de la sensibilité au vGCV/GCV > 1,5 fois, réduction qui est associée à la résistance phénotypique au vGCV/GCV. La signification clinique de cette résistance croisée avec le vGCV/GCV pour ces substitutions n'a pas été déterminée. Le virus résistant au maribavir est resté sensible au cidofovir et au foscarnet. De plus, aucun rapport ne fait état de substitutions de pUL27 associées à la résistance au maribavir qui auraient été évaluées quant à la résistance croisée avec le vGCV/GCV, le cidofovir ou le foscarnet. Étant donné l'absence de substitutions associées à la résistance pour ces médicaments dans le gène pUL27, aucune résistance croisée n'est attendue pour les substitutions de pUL27 liées au maribavir.

## Efficacité clinique

Une étude de supériorité de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert et contrôlée par un traitement actif (étude SHP620-303) a évalué l'efficacité et la sécurité du traitement par LIVTENCITY par rapport au traitement attribué par l'investigateur (TAI) chez 352 receveurs de GCSH et de GOS atteints d'une infection à CMV réfractaire au traitement par le ganciclovir, le valganciclovir, le foscarnet ou le cidofovir, avec ou sans résistance confirmée à un ou plusieurs agents anti-CMV. Une infection à CMV réfractaire a été définie comme l'échec documenté d'obtenir une diminution de > 1 log<sub>10</sub> de la concentration d'ADN du CMV dans le sang total ou le plasma après une période de traitement de 14 jours ou plus avec le ganciclovir intraveineux/valganciclovir oral, le foscarnet intraveineux ou le cidofovir intraveineux. Cette définition a été appliquée à l'infection à CMV actuelle et à l'agent anti-CMV le plus récemment administré.

Les patients ont été stratifiés en fonction du type de greffe (GCSH ou GOS) et des concentrations d'ADN du CMV à la sélection, puis randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir LIVTENCITY 400 mg deux fois par jour ou le TAI (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir) pendant 8 semaines et suivi d'une phase de suivi de 12 semaines.

L'âge moyen des patients de l'étude était de 53 ans et la plupart des patients étaient des hommes (61 %), blancs (76 %) et non hispaniques ou latinos (83 %), avec des distributions similaires dans les deux bras de traitement. Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3 : Résumé des caractéristiques de la maladie de la population de l'étude 303, à l'inclusion.**

Caractéristique <sup>a</sup>	TAI (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg deux fois par jour (N = 235)
<b>Traitement par le TAI avant la randomisation, n (%)<sup>b</sup></b>		
Ganciclovir/ Valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
<b>Traitement par le TAI après la randomisation, n (%)</b>		
Foscarnet	47 (41)	N/A
Ganciclovir/ Valganciclovir	56 (48)	N/A
Cidofovir	6 (5)	N/A
Foscarnet+ Ganciclovir/Valganciclovir	7 (6)	N/A
<b>Type de greffe, n (%)</b>		
GCSH	48 (41)	93 (40)
GOS <sup>c</sup>	69 (59)	142 (60)
Rein <sup>d</sup>	32 (46)	74 (52)
Poumon <sup>d</sup>	22 (32)	40 (28)
Cœur <sup>d</sup>	9 (13)	14 (10)
Multiple <sup>d</sup>	5 (7)	5 (4)
Foie <sup>d</sup>	1 (1)	6 (4)
Pancréas <sup>d</sup>	0	2 (1)
Intestin <sup>d</sup>	0	1 (1)
<b>Catégorie de concentration d'ADN du CMV rapportée par le laboratoire central, n (%)<sup>e</sup></b>		
Élevée	7 (6)	14 (6)
Intermédiaire	25 (21)	68 (29)
Faible	85 (73)	153 (65)
<b>Infection à CMV symptomatique à l'inclusion<sup>f</sup></b>		
Non	109 (93)	214 (91)
Oui <sup>f</sup>	8 (7)	21 (9)
Syndrome à CMV (GOS uniquement), n (%) <sup>d, f, g</sup>	7 (88)	10 (48)
Maladie invasive des tissus, n (%) <sup>f, d, g</sup>	1 (13)	12 (57)

CMV = cytomégalo virus, ADN = acide désoxyribonucléique, GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques, TAI = traitement anti-CMV attribué par l'investigateur, max = maximum, min = minimum, N = nombre de patients, GOS = greffe d'organe solide.

<sup>a</sup> L'inclusion a été définie comme la dernière valeur à la date ou avant la date de la première dose du traitement attribué dans le cadre de l'étude, ou la date de la randomisation pour les patients qui n'ont pas reçu le traitement attribué dans le cadre de l'étude

<sup>b</sup> Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients de l'ensemble randomisé dans chaque colonne. Agent anti-CMV le plus récent, utilisé pour confirmer les critères d'éligibilité d'infection réfractaire.

<sup>c</sup> La greffe la plus récente.

<sup>d</sup> Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients dans la catégorie.

<sup>e</sup> La charge virale a été définie pour l'analyse à partir des résultats de l'ADN du CMV à l'inclusion par qPCR plasmatique réalisée par le laboratoire central spécialisé, comme élevée ( $\geq 91\ 000$  UI/mL), intermédiaire ( $\geq 9\ 100$  et  $< 91\ 000$  UI/mL) et faible ( $< 9\ 100$  UI/mL).

<sup>f</sup> Confirmé par le comité de validation des critères d'évaluation (EAC).

<sup>g</sup> Les patients pouvaient présenter un syndrome à CMV et une maladie invasive des tissus.

Le principal critère d'efficacité était la clairance confirmée de la virémie à CMV (concentration plasmatique d'ADN du CMV inférieure à la limite inférieure de quantification (< LLOQ ; c'est-à-dire < 137 UI/mL)) à la semaine 8, que l'un ou l'autre des traitements attribués dans le cadre de l'étude ait été interrompu ou non avant la fin des 8 semaines de traitement prévues. Le principal critère d'évaluation secondaire était la clairance de la virémie à CMV et le contrôle des symptômes de l'infection à CMV à la semaine 8, avec maintien de cet effet du traitement jusqu'à la semaine 16 de l'étude. Le contrôle des symptômes de l'infection à CMV a été défini comme la résolution ou l'amélioration de la maladie invasive des tissus ou du syndrome à CMV pour les patients symptomatiques à l'inclusion, ou l'absence de nouveaux symptômes pour les patients qui étaient asymptomatiques à l'inclusion.

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, LIVTENCITY était supérieur au TAI (56 % contre 24 %, respectivement,  $p < 0,001$ ). En ce qui concerne le principal critère d'évaluation secondaire, 19 % contre 10 % ont obtenu à la fois la clairance de la virémie à CMV et le contrôle des symptômes de l'infection à CMV dans les groupes LIVTENCITY et TAI, respectivement ( $p = 0,013$ ) (voir Tableau 4).

**Tableau 4 : Analyse du critère d'efficacité principal et du principal critère d'efficacité secondaire (population randomisée) de l'étude 303**

	<b>TAI (N = 117) n (%)</b>	<b>LIVTENCITY 400 mg deux fois par jour (N = 235) n (%)</b>
<b>Critère d'évaluation principal : Clairance de la virémie à CMV à la semaine 8</b>		
Total		
Répondeurs	28 (24)	131 (56)
Différence ajustée de la proportion de répondeurs (IC à 95 %) <sup>a</sup>		32,8 (22,8 ; 42,7)
valeur p : ajustée <sup>a</sup>		< 0,001
<b>Principal critère d'évaluation secondaire : Clairance de la virémie à CMV et contrôle des symptômes de l'infection à CMV<sup>b</sup> à la semaine 8, avec maintien jusqu'à la semaine 16<sup>b</sup></b>		
Total		
Répondeurs	12 (10)	44 (19)
Différence ajustée de la proportion de répondeurs (IC à 95 %) <sup>a</sup>		9,45 (2,0 ; 16,9)
valeur p : ajustée <sup>a</sup>		0,013

IC = intervalle de confiance ; CMV = cytomégalovirus ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; TAI = traitement anti-CMV attribué par l'investigateur ; N = nombre de patients ; GOS = greffe d'organe solide.

<sup>a</sup> La méthode de la moyenne pondérée de Cochran-Mantel-Haenszel a été utilisée pour la différence des proportions ajustée (maribavir-TAI), l'IC à 95 % correspondant et la valeur p après ajustement selon le type de greffe et la concentration plasmatique d'ADN du CMV à la référence.

<sup>b</sup> Le contrôle des symptômes de l'infection à CMV a été défini comme la résolution ou l'amélioration de la maladie invasive des tissus ou du syndrome à CMV pour les patients symptomatiques à la référence, ou l'absence de nouveaux symptômes pour les patients qui étaient asymptomatiques à la référence.

L'effet du traitement était homogène selon le type de greffe, le groupe d'âge et la présence d'un syndrome/d'une maladie à CMV à l'inclusion. Cependant, LIVTENCITY était moins efficace pour les patients présentant des concentrations d'ADN du CMV plus élevées ( $\geq 50\,000$  UI/mL) et les patients présentant une absence de résistance génotypique (voir Tableau 5).

**Tableau 5 : Pourcentage de répondeurs par sous-groupe dans l'étude 303**

	TAI (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg deux fois par jour (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
<b>Type de greffe</b>				
GOS	18/69	26	79/142	56
GCSH	10/48	21	52/93	56
<b>Charge virale d'ADN du CMV à l'inclusion</b>				
Basse	21/85	25	95/153	62
Intermédiaire/élevée	7/32	22	36/82	44
<b>Résistance génotypique à d'autres agents anti-CMV</b>				
Oui	14/69	20	76/121	63
Non	11/34	32	42/96	44
<b>Syndrome/maladie à CMV à l'inclusion</b>				
Oui	1/8	13	10/21	48
Non	27/109	25	121/214	57
<b>Groupe d'âge</b>				
18 à 44 ans	8/32	25	28/55	51
45 à 64 ans	19/69	28	71/126	56
≥ 65 ans	1/16	6	32/54	59

CMV = cytomégalovirus, ADN = acide désoxyribonucléique, GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques,

GOS = greffe d'organe solide

### Récidive

Le critère d'évaluation secondaire de récidive de la virémie à CMV a été rapporté chez 57 % des patients traités par le maribavir et chez 34 % des patients traités par le TAI. Parmi ceux-ci, 18 % des patients du groupe maribavir ont présenté une récidive de la virémie à CMV pendant le traitement, contre 12 % dans le groupe TAI. La récidive de la virémie à CMV au cours du suivi a été observée chez 39 % des patients du groupe maribavir et chez 22 % des patients du groupe TAI.

Mortalité globale : La mortalité toutes causes confondues a été évaluée pour l'ensemble de la période d'étude. Un pourcentage similaire de patients dans chaque groupe de traitement est décédé au cours de l'essai (LIVTENCITY 11 % [27/235] ; TAI 11 % [13/117]).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec LIVTENCITY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'infection à cytomégalovirus (voir rubrique 4.2).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'activité pharmacologique du maribavir est due à la molécule mère. La pharmacocinétique du maribavir a été caractérisée après administration orale chez des sujets sains et des patients transplantés. L'exposition au maribavir a augmenté d'une façon approximativement proportionnelle à la dose. Chez les sujets sains, les valeurs moyennes géométriques de l'ASC<sub>0-t</sub>, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub> à l'état d'équilibre étaient respectivement de 101 µg\*h/mL, 16,4 µg/mL et 2,89 µg/mL, après l'administration orale de 400 mg de maribavir deux fois par jour.

Chez les transplantés, l'exposition au maribavir à l'état d'équilibre après l'administration orale de doses de 400 mg deux fois par jour est indiquée ci-dessous, d'après une analyse pharmacocinétique de population. L'état d'équilibre a été atteint en 2 jours, avec un rapport d'accumulation de 1,47 pour l'ASC et de 1,37 pour la C<sub>max</sub>. La variabilité intra-patient (< 22 %) et la variabilité inter-patient (< 37 %) des paramètres pharmacocinétiques du maribavir sont faibles à modérées.

**Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques du maribavir chez les transplantés d'après une analyse pharmacocinétique de population**

Paramètre MG (% de CV)	ASC <sub>0-tau</sub> µg*h/mL	C <sub>max</sub> µg/mL	C <sub>min</sub> µg/mL
Maribavir 400 mg deux fois par jour	128 (50,7 %)	17,2 (39,3 %)	4,90 (89,7 %)
MG : moyenne géométrique, % de CV : coefficient de variation géométrique			

### Absorption

L'absorption du maribavir a été rapide, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 1,0 à 3,0 heures après l'administration. L'exposition au maribavir n'est pas affectée par l'écrasement du comprimé, l'administration du comprimé écrasé via des sondes nasogastriques (NG)/orogastriques ou la co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine (agents bloquants H<sub>2</sub>) ou des antiacides.

### *Effet de la nourriture*

Chez des sujets sains, l'administration orale d'une dose unique de 400 mg de maribavir avec un repas riche en matières grasses n'a pas eu d'impact sur l'exposition globale (ASC) et a entraîné une diminution de 28 % de la C<sub>max</sub> du maribavir, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement pertinent.

### Distribution

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est estimé à 27,3 L.

La liaison *in vitro* du maribavir aux protéines plasmatiques humaines était de 98,0 % dans l'intervalle de concentration de 0,05-200 µg/mL. La liaison protéique *ex vivo* du maribavir (98,5 %-99,0 %) était conforme aux données *in vitro*, sans différence apparente observée chez les sujets sains, les patients présentant une insuffisance hépatique (modérée) ou rénale (légère, modérée ou sévère), les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou les patients transplantés.

Le maribavir peut traverser la barrière hémato-encéphalique chez l'homme mais la pénétration dans le SNC devrait être faible par rapport aux concentrations plasmatiques (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Les données *in vitro* indiquent que le maribavir est un substrat des transporteurs glycoprotéine P (P-gp), protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et transporteur de cations organiques 1 (OCT1). Les modifications des concentrations plasmatiques du maribavir dues à l'inhibition de la P-gp/BCRP/OCT1 n'étaient pas cliniquement pertinentes.

### Biotransformation

Le maribavir est éliminé principalement par le métabolisme hépatique via le CYP3A4 (voie métabolique principale, fraction métabolisée estimée à au moins 35 %), avec une contribution secondaire du CYP1A2 (fraction métabolisée estimée à au plus 25 %). Le principal métabolite du maribavir est formé par la N-désalkylation de la fraction isopropyle et est considéré comme pharmacologiquement inactif. Le rapport métabolique de ce principal métabolite dans le plasma était de 0,15-0,20. Plusieurs enzymes UGT, à savoir UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 et probablement UGT1A9, sont impliquées dans la glucuronidation du maribavir chez l'homme, la contribution de la glucuronidation à la clairance globale du maribavir est toutefois faible d'après les données *in vitro*.

Selon les études *in vitro*, le métabolisme du maribavir n'est pas médié par les CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 ou UGT2B15.

## Élimination

La demi-vie d'élimination et la clairance orale du maribavir sont estimées respectivement à 4,3 heures et 2,9 L/h chez les patients transplantés. Après administration orale d'une dose unique de [<sup>14</sup>C]-maribavir, environ 61 % et 14 % de la radioactivité ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement, principalement sous la forme du métabolite principal et inactif. L'excrétion urinaire du maribavir inchangé est minime.

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

Aucun effet cliniquement significatif d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine mesurée comprise entre 12 et 70 mL/min) n'a été observé sur les paramètres PK totaux du maribavir après l'administration d'une dose unique de 400 mg de maribavir. La différence des paramètres PK du maribavir entre les patients présentant une insuffisance rénale légère/modérée ou sévère et les patients présentant une fonction rénale normale était < 9 %. Le maribavir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable que le maribavir soit éliminé de façon significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

### *Insuffisance hépatique*

Aucun effet cliniquement significatif de l'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh, score de 7-9) n'a été observé sur les paramètres PK du maribavir total ou non lié après l'administration d'une dose unique de 200 mg de maribavir. Par rapport aux sujets témoins sains, l'ASC et la C<sub>max</sub> étaient respectivement 26 % et 35 % plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. On ne sait pas si l'exposition au maribavir est susceptible d'augmenter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

### *Âge, sexe, race, origine ethnique et poids*

L'âge (18-79 ans), le sexe, la race (caucasienne, noire, asiatique ou autres), l'origine ethnique (hispanique/latino ou non hispanique/latino) et le poids corporel (36 à 141 kg) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du maribavir selon l'analyse pharmacocinétique de population.

### *Types de greffe*

Les types de greffe (GCSH vs GOS) ou entre les types de GOS (foie, poumon, rein ou cœur) ou la présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) gastro-intestinale (GI) n'ont pas d'impact cliniquement significatif sur la PK du maribavir.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Générales

Une anémie régénérative et une hyperplasie des cellules muqueuses du tractus intestinal, observées avec la déshydratation, ont été constatées chez les rats et les singes, ainsi que des observations cliniques de selles molles à liquides, et des changements électrolytiques (chez les singes uniquement). Une dose sans effet nocif observé (NOAEL) n'a pas été établie chez les singes et était < 100 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 0,25 fois l'exposition humaine à la dose recommandée chez l'homme (DRH). Chez le rat, la NOAEL était de 25 mg/kg/jour, ce qui correspond à des expositions de 0,05 et 0,1 fois l'exposition humaine à la DRH chez les mâles et les femelles, respectivement.

*In vitro*, le maribavir n'a pas démontré de phototoxicité, par conséquent, le potentiel de phototoxicité chez l'homme est considéré comme peu probable.

Le maribavir a été détecté à de faibles concentrations dans le plexus choroïde des rats et dans le cerveau et le LCR du singe (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Cancérogenèse

Aucun potentiel cancérigène n'a été identifié chez les rats jusqu'à 100 mg/kg/jour, dose à laquelle les expositions chez les mâles et les femelles étaient respectivement 0,2 et 0,36 fois supérieures à l'exposition humaine à la DRH. Chez les souris mâles, une augmentation équivoque de l'incidence de l'hémangiome, de l'hémangiosarcome et de l'hémangiome/hémangiosarcome combiné dans plusieurs tissus à 150 mg/kg/jour est d'une pertinence incertaine en termes de transposition du risque chez l'homme, étant donné l'absence d'effet chez les souris femelles ou chez les rats après 104 semaines d'administration, l'absence d'effets prolifératifs néoplasiques chez les souris mâles et femelles après 13 semaines d'administration, l'ensemble des données négatives de génotoxicité et la différence de durée d'administration chez l'homme. Aucune donnée de cancérogenèse n'a été observée à la dose inférieure suivante de 75 mg/kg/jour, qui correspond approximativement à 0,35 et 0,25 fois l'exposition humaine à la DRH, chez les mâles et les femelles, respectivement.

### Mutagenèse

Le maribavir ne s'est pas révélé mutagène dans un test de mutation bactérienne, ni clastogène dans le test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse. Dans les tests sur cellules de lymphomes de souris, le maribavir a démontré un potentiel mutagène en l'absence d'activation métabolique et les résultats étaient équivoques en présence d'activation métabolique. Globalement, le poids de la preuve indique que le maribavir ne présente pas de potentiel génotoxique.

### Reproduction

#### *Fertilité*

Dans l'étude combinée sur la fertilité et le développement embryofœtal menée chez le rat, aucun effet du maribavir sur la fertilité n'a été observé. Cependant, chez les rats mâles, une diminution de la vitesse linéaire des spermatozoïdes ont été observées à des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour (ce qui est estimé être inférieur à l'exposition humaine à la DRH), mais sans aucun impact sur la fertilité masculine.

#### Développement prénatal et postnatal

Dans une étude combinée sur la fertilité et le développement embryofœtal chez le rat, le maribavir n'a pas été tératogène et n'a pas eu d'effet sur la croissance ou le développement embryofœtal à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Une diminution du nombre de fœtus viables due à une augmentation des résorptions précoces et des pertes post-implantatoires a été observée chez les femelles à toutes les doses testées de maribavir, doses qui étaient également toxiques pour la mère. La dose la plus faible correspondait à environ la moitié de l'exposition humaine à la DRH. Dans l'étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal menée chez le rat, une diminution de la survie des ratons due à de mauvais soins maternels et une réduction du gain de poids corporel associée à un retard dans les étapes du développement (détachement du pavillon, ouverture des yeux et séparation préputiale) ont été observées à des doses de maribavir  $\geq 150$  mg/kg/jour. Le développement postnatal n'a pas été affecté à 50 mg/kg/jour. La fertilité et les performances d'accouplement de la génération F<sub>1</sub>, ainsi que leur capacité à maintenir la grossesse et à donner naissance à une progéniture vivante, n'ont pas été affectées jusqu'à 400 mg/kg/jour.

Chez le lapin, le maribavir ne s'est pas révélé tératogène à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (environ 0,45 fois l'exposition humaine à la DRH).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460(i))  
Glycolate d'amidon sodique  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)  
Macrogol (polyéthylène glycol) (E1521)  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc (E553b)  
Laque d'aluminium bleu brillant FCF (UE) (E133)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

36 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon de sécurité pour enfants.

Présentations de 28, 56 ou 112 (2 flacons de 56) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09 Novembre 2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irlande

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LIVTENCITY 200 mg comprimés pelliculés  
maribavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 200 mg de maribavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés (2 flacons de 56)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/22/1672/001 28 comprimés pelliculés  
EU/1/22/1672/002 56 comprimés pelliculés  
EU/1/22/1672/003 112 comprimés pelliculés (2 flacons de 56)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

LIVTENCITY 200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LIVTENCITY 200 mg comprimés pelliculés  
maribavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 200 mg de maribavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/22/1672/001 28 comprimés pelliculés  
EU/1/22/1672/002 56 comprimés pelliculés  
EU/1/22/1672/003 112 comprimés pelliculés (2 flacons de 56)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### LIVTENCITY 200 mg comprimés pelliculés maribavir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que LIVTENCITY et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LIVTENCITY ?
3. Comment prendre LIVTENCITY ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LIVTENCITY ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que LIVTENCITY et dans quels cas est-il utilisé

LIVTENCITY est un médicament antiviral qui contient la substance active maribavir.

C'est un médicament destiné à traiter les adultes qui ont subi une greffe d'organe ou de moelle osseuse et qui ont développé une infection à CMV (« cytomégalovirus ») qui n'a pas disparu ou qui est revenue après avoir pris un autre médicament antiviral.

Le CMV est un virus que beaucoup de personnes ont sans présenter de symptômes et, en principe, qui reste dans le corps sans causer de dommages. Cependant, si votre système immunitaire est affaibli après une greffe d'organe ou de moelle osseuse, vous risquez davantage de tomber malade à cause du CMV.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LIVTENCITY

##### Ne prenez jamais LIVTENCITY

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez l'un de ces médicaments :
  - ganciclovir (utilisé dans le traitement de l'infection à CMV)
  - valganciclovir (utilisé dans le traitement de l'infection à CMV)

Vous ne devez pas recevoir LIVTENCITY si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous. En cas de doute, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de recevoir LIVTENCITY.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre LIVTENCITY si vous recevez déjà un traitement par de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus ou de l'évérolimus (médicaments visant à prévenir ou traiter le rejet de greffe ou la réaction du greffon contre l'hôte). Des analyses de sang supplémentaires pourraient être nécessaires afin de vérifier les concentrations de ces médicaments dans le sang. Des concentrations élevées de ces médicaments sont susceptibles d'entraîner de graves effets indésirables.

### **Enfants et adolescents**

LIVTENCITY ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Ceci est dû au fait que LIVTENCITY n'a pas été testé dans ce groupe d'âge.

### **Autres médicaments et LIVTENCITY**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, LIVTENCITY peut affecter la façon dont les autres médicaments agissent, et les autres médicaments peuvent affecter la façon dont LIVTENCITY agit. Votre médecin ou pharmacien vous dira si vous pouvez prendre LIVTENCITY en toute sécurité avec d'autres médicaments.

Il y a certains médicaments que vous ne devez pas prendre avec LIVTENCITY. Voir la liste sous « Ne prenez pas LIVTENCITY ».

Informez également votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants. En effet, il se peut que votre médecin doive changer vos médicaments ou modifier la dose de vos médicaments :

- rifabutine, rifampicine - pour la tuberculose (TB) ou les infections liées à la tuberculose
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) - un remède à base de plantes pour la dépression et les troubles du sommeil
- statines, telles que l'atorvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la pitavastatine - pour l'hypercholestérolémie
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne - généralement pour les crises d'épilepsie ou les convulsions
- Éfavirenz, étravirine, névirapine - utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- antiacide (suspension buvable d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium) - pour les brûlures d'estomac ou les indigestions dues à un excès d'acide gastrique
- famotidine - pour les brûlures d'estomac ou les indigestions dues à un excès d'acide gastrique
- digoxine - médicament pour le cœur
- clarithromycine - antibiotique
- kétoconazole et voriconazole - pour les infections fongiques
- diltiazem - médicament pour le cœur
- dextrométhorphan - médicament contre la toux
- warfarine - anticoagulant
- stéroïdes contraceptifs oraux - pour la contraception
- midazolam - utilisé comme sédatif

Vous pouvez demander à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère une liste des médicaments susceptibles d'interagir avec LIVTENCITY.

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. LIVTENCITY n'est pas recommandé pendant la grossesse. En effet, il n'a pas été étudié pendant la grossesse et on ne sait pas si LIVTENCITY peut nuire à votre bébé pendant votre grossesse.

### **Allaitement**

Si vous allaitez ou planifiez d'allaiter, informez-en votre médecin avant de prendre ce médicament. L'allaitement n'est pas recommandé pendant que vous prenez LIVTENCITY. En effet, on ne sait pas si LIVTENCITY peut passer dans le lait maternel et si cela pourrait nuire à votre bébé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

LIVTENCITY n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **LIVTENCITY contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre LIVTENCITY**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

La dose recommandée est de 400 mg deux fois par jour. Cela signifie que vous prenez deux comprimés de LIVTENCITY 200 mg le matin, et deux autres comprimés de 200 mg le soir. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture, sous forme de comprimé entier ou de comprimé écrasé.

### **Si vous avez pris plus de LIVTENCITY que vous n'auriez dû**

Si vous prenez trop de LIVTENCITY, prévenez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre LIVTENCITY**

Si vous oubliez une dose et que votre prochaine dose est prévue dans moins de 3 heures, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez votre traitement selon le calendrier habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre LIVTENCITY**

Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre LIVTENCITY sans en parler à votre médecin. Le fait de prendre LIVTENCITY conformément aux recommandations devrait vous donner les meilleures chances d'éliminer l'infection et/ou la maladie à CMV.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants :

**Très fréquent** (pouvant toucher plus d'une personne sur dix) :

- altération du goût
- nausées
- diarrhée
- vomissements
- fatigue

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- augmentation des concentrations dans le sang des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les rejets de greffe ou la maladie du greffon contre l'hôte
- douleur au ventre (abdominale)
- perte d'appétit
- céphalée
- perte de poids

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver LIVTENCITY**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient LIVTENCITY**

- La substance active est le maribavir. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de maribavir.
- Les autres composants (excipients) sont
  - Noyau du comprimé :
  - Cellulose microcristalline (E460(i)), glycolate d'amidon sodique (voir rubrique 2), stéarate de magnésium (E470b)
  - Pelliculage :
  - Alcool polyvinylique (E1203), Macrogol (c.-à-d. polyéthylène glycol) (E1521), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), laque d'aluminium bleu brillant FCF (UE) (E133)

#### **Comment se présente LIVTENCITY et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés LIVTENCITY 200 mg sont bleus, de forme ovale et convexe, portant l'inscription « SHP » sur une face et « 620 » sur l'autre.

Les comprimés sont conditionnés dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon de sécurité pour enfants et contenant 28, 56 ou 112 (2 flacons de 56) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

**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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.