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 foskarnet 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): ryfampicyną, ryfabutyną 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, fenobarbitalem 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 wiremii. Nawrót wiremii 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 tabletce, 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 zielem dziurawca.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania maribawiru z innymi silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. karbamazepiną, efawirenzem, fenobarbitalem 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/wskaźnik stężenia 5-hydroksyomeprazolu 1,71 (1,51, 1,92) w 2 h po podaniu (inhibicja CYP2C19)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Leki przeciwarytmiczne		
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.
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.

Produkt leczniczy według grup terapeutycznych	**Wpływ na stosunek średniej geometrycznej (90% CI) (prawdopodobny mechanizm działania)**	**Zalecenie dotyczące jednoczesnego podawania z maribawirem**
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 ryfabutyny 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		
dekstrometorfan (pojedyncza dawka 30 mg, maribawir 400 mg dwa razy na dobę)	↔ dekstrorfan 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 (*Hypericum perforatum*)	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.
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		

Produkt leczniczy według grup terapeutycznych	**Wpływ na stosunek średniej geometrycznej (90% CI) (prawdopodobny mechanizm działania)**	**Zalecenie dotyczące jednoczesnego podawania z maribawirem**
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 antykoncepcyjne	Nie badano interakcji. Oczekiwany: ↔ doustne sterydy antykoncepcyjne (inhibicja CYP3A)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
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
* $AUC_{0-\infty}$ dla dawki pojedynczej, AUC_{0-12} 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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy LIVTENCITY nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥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 takrolimusu, cyklosporyny, sirolimusu i ewerolimusu). (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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu 303 u 1 pacjenta leczonego produktem leczniczym LIVTENCITY nastąpiło przypadkowe przedawkowanie pojedynczą dodatkową dawką w dniu 13. (całkowita dawka dobowa 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 konkatemeru, 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 EC_{50} 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 EC_{50} 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 EC_{50} 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, foskarnetem 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, foskarnet 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 EC_{50}. 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 EC_{50}), 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 wiremia 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 *in vitro* wykazała, że mutacje pUL97 T409M, H411Y i C480F powodowały odpowiednio 78-krotne, 15-krotne i 224-krotne zwiększenie wartości EC_{50} maribawiru w porównaniu ze szczepem typu dzikiego, podczas gdy nie wykazano żadnej różnicy pod względem wartości EC_{50} 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-krotny wzrost EC_{50} *in vitro*), T409M (78-krotny wzrost EC_{50} *in vitro*), H411L/N/Y (odpowiednio: 69-, 9- i 12-krotny wzrost EC_{50} *in vitro*) i/lub C480F (224-krotny wzrost EC_{50} *in vitro*) 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-krotny wzrost EC_{50} maribawiru *in vitro*) na początku badania nie spełnił głównego punktu końcowego. Mutacja H297Y w genie pUL27 wiązała się z niewielkim wzrostem wartości EC_{50} maribawiru *in vitro* (3,05-krotnym). W badaniu SHP620-303 mutacja H297Y występowała często wyjściowo na początku badania (40 uczestników; 19,5%), a odpowiedź kliniczną na maribawir zaobserwowano u pacjentów z mutacją H297Y na początku badania (16/40; 40%; 95% CI 24,8–55,2). Znaczenie kliniczne tej substytucji pozostaje niejasne. Ponadto następujące wielokrotne mutacje (wymienione wraz z podaniem wzrostu wartości EC_{50} *in vitro* dla mutacji o najwyższej oporności w każdej grupie) 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 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 pierwszorzędowy punkt końcowy. W sumie tylko dziewięciu z tych 46 pacjentów osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy. Substytucje F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, C518Y, P521L i Y617del w genie pUL97 związane z opornością na vGCV/GCV zwiększają EC_{50} maribawiru *in vitro* $\geq$ 4,5-krotnie. Mutacja E596G w genie pUL97 wiązała się z niewielkim wzrostem wartości EC_{50} maribawiru *in vitro* (2,16-krotnym), a jej znaczenie kliniczne pozostaje niejasne. 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 foskarnet 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-krotny wzrost EC_{50} vGCV/GCV, który jest związany 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 foskarnet.

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 foskarnet. 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 oporne na leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, foskarnetem 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, foskarnetem 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, foskarnet 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 opornej.

[c] Ostatnie przeszczepienie.

[d] Wartości procentowe wyliczono na podstawie liczby pacjentów w kategorii.

[e] Na potrzeby analizy wiremię zdefiniowano jako wysoką (≥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.

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

leczenia. Głównym drugorzędowym punktem końcowym był klirens wiremii 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 pierwszorzędowego 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 wiremii 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 pierwszorzędowego 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 wiremii 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 wiremii 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 Cochrana-Mantela-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 (≥ 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 wiremii CMV odnotowano u 57% pacjentów leczonych maribawirem i u 34% pacjentów leczonych IAT. Spośród nich w grupie leczonej maribawirem nawrót wiremii CMV podczas leczenia miało 18%, a w grupie IAT 12%. Nawrót wiremii CMV podczas obserwacji odnotowano u 39% pacjentów w grupie leczonej maribawirem i u 22% pacjentów w grupie leczonej IAT.

Całkowita umieralność: liczbę zgonów z jakiejkolwiek 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 AUC0-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 międzyosobnicza (<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 H_2 (blokery H_2) 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 [^{14}C]-maribawiru w moczu i kale wykrywano odpowiednio mniej więcej 61% i 14% radioaktywności, przede wszystkim w postaci głównego i nieaktywnego metabolitu. Wydalanie maribawiru w niezmienionej 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 nielatynoskie) 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 naczyniaków, naczyniakomięsaków oraz naczyniaków/naczyniakomięsaków 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.

Mutageneza

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 mutagenny 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 teratogennego 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 F_1 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 teratogennego 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
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERY POZWOLEŃ 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

1 października 2026 r.

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