

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LIVTENCITY 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg maribaviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Modrá oválná konvexní tableta o velikosti 15,5 mm s vyraženým označením „SHP“ na jedné straně a „620“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek LIVTENCITY je indikován k léčbě cytomegalovirové (CMV) infekce a/nebo onemocnění, které jsou refrakterní (s rezistencí nebo bez ní) na jednu nebo více předchozích terapií, jež zahrnovaly ganciklovir, valganciklovir, cidofovir nebo foskarnet u dospělých pacientů, kteří podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) nebo transplantaci solidních orgánů (SOT).

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se příslušného použití antivirotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku LIVTENCITY má zahájit lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů, kteří podstoupili transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku LIVTENCITY je 400 mg (dvě 200mg tablety) podávaných dvakrát denně. Výsledkem je denní dávka 800 mg podávaná po dobu 8 týdnů. Trvání léčby může být zapotřebí individualizovat na základě charakteristických klinických příznaků každého pacienta.

Souběžné podávání s induktory CYP3A

Souběžné podávání přípravku LIVTENCITY se silnými induktory cytochromu P450 3A (CYP3A), rifampicinem, rifabutinem nebo třezalkou tečkovanou, se nedoporučuje z důvodu možného snížení účinnosti maribaviru.

Pokud se souběžnému podávání přípravku LIVTENCITY s ostatními silnými nebo středně silnými induktory CYP3A (např. karbamazepinem, efavirenzem, fenobarbitalem a fenytoinem) nelze vyhnout,

má se dávka přípravku LIVTENCITY zvýšit na 1 200 mg podávaných dvakrát denně (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Vynechání dávky

Pacienti mají být informováni, že pokud zmeškají dávku přípravku LIVTENCITY a další dávku by v důsledku toho měli užít v příštích 3 hodinách, mají vynechanou dávku přeskočit a dále pokračovat s obvyklým plánem užívání. Pacienti nemají zdvojnásobit příští dávku ani užít více přípravku, než je předepsaná dávka.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pro pacienty starší 65 let není zapotřebí žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Pro pacienty s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není vyžadována žádná úprava dávky přípravku LIVTENCITY. Podávání přípravku LIVTENCITY pacientům v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD, end stage renal disease), včetně pacientů na dialýze, nebylo hodnoceno. U pacientů na dialýze se neočekávají žádné úpravy dávky, které by byly vyžadovány v důsledku vysoké vazby maribaviru na plazmatické proteiny (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A Childovy-Pughovy klasifikace) nebo středně těžkou (třída B Childovy-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater není vyžadována žádná úprava dávky přípravku LIVTENCITY. Podávání přípravku LIVTENCITY pacientům s těžkou poruchou funkce jater (třída C Childovy-Pughovy klasifikace) nebylo hodnoceno. Není známo, zda se expozice maribaviru výrazně zvyšuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Proto se při podávání přípravku LIVTENCITY pacientům s těžkou poruchou funkce jater doporučuje dbát opatrnosti (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku LIVTENCITY u pacientů mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek LIVTENCITY je určen pouze k perorálnímu podání a lze ho užívat s jídlem nebo bez něj. Potahovanou tabletu lze užít ve formě celé tablety, rozdrčené tablety nebo rozdrčené tablety nazogastrickou nebo orogastrickou sondu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s ganciklovirem nebo valganciklovirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Virologické selhání během léčby a relaps onemocnění po léčbě

K virologickému selhání může dojít během léčby přípravkem LIVTENCITY a po jejím skončení. Virologický relaps v období po léčbě se obvykle objevil během 4–8 týdnů po ukončení léčby. Některé s rezistencí k maribaviru spojené substituce pUL97 vedou ke zkřížené rezistenci ke gancikloviru a valgancikloviru. U pacientů neodpovídajících na léčbu je třeba sledovat hladiny CMV DNA a vyšetřit s rezistencí spojené mutace. Léčbu je třeba ukončit, pokud se objeví k maribaviru rezistentní mutace.

CMV onemocnění s postižením CNS

Přípravek LIVTENCITY nebyl hodnocen u pacientů s CMV infekcí CNS. Na základě neklinických údajů se očekává pouze malý průnik maribaviru do CNS ve srovnání s plazmatickými hladinami (viz body 5.2 a 5.3). Proto se neočekává, že by byl přípravek LIVTENCITY účinný v léčbě CMV infekcí CNS (např. meningoencefalitidy).

Použití s imunosupresivou

Přípravek LIVTENCITY může zvyšovat koncentraci imunosupresiv, která jsou substráty cytochromu P450 (CYP)3A/P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím (včetně takrolimu, cyklosporinu, sirolimu a everolimu). Během léčby přípravkem LIVTENCITY se musí často monitorovat plazmatické hladiny těchto imunosupresiv zvláště po zahájení a po ukončení podávání přípravku LIVTENCITY a v případě potřeby upravit jejich dávky (viz body 4.5, 4.8 a 5.2).

Riziko nežádoucích účinků nebo snížený terapeutický účinek v důsledku interakcí léčivého přípravku

Souběžné podávání přípravku LIVTENCITY a určitých léčivých přípravků může vést ke známým nebo možným významným interakcím s léčivými přípravky, z nichž některé mohou vést k:

- možným klinicky významným nežádoucím účinkům; větší expozice souběžně podávaných léčivých přípravků,
- sníženému terapeutickému účinku přípravku LIVTENCITY.

Kroky k prevenci těchto známých nebo možných významných interakcí s léčivými přípravky nebo k jejich zvládnutí včetně doporučeného dávkování najdete v tabulce 1 (viz body 4.3 a 4.5).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na maribavir

Maribavir je převážně metabolizován CYP3A a očekává se, že léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A, ovlivňují clearance maribaviru (viz bod 5.2).

Souběžné podávání maribaviru a léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím maribaviru (viz bod 5.2). Při souběžném podávání maribaviru s inhibitory CYP3A však není zapotřebí žádná úprava dávky.

Očekává se, že souběžné podávání silných nebo středně silných induktorů CYP3A (např. rifampicinu, rifabutinu, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, efavirenzu a třezalky tečkované) významně snižuje plazmatické koncentrace maribaviru, což může vést ke snížení účinnosti. Proto se musí zvážit

použití jiných léčiv bez indukčního potenciálu CYP3A. Souběžné podávání maribaviru se silnými induktory cytochromu P450 3A (CYP3A) rifampicinem, rifabutinem nebo třezalkou tečkovanou se nedoporučuje.

Pokud se souběžnému podávání maribaviru s dalšími silnými nebo středně silnými induktory CYP3A (např. karbamazepinem, efavirenzem, fenobarbitalem a fenytoinem) nelze vyhnout, musí se dávka maribaviru zvýšit na 1 200 mg dvakrát denně (viz body 4.2 a 5.2).

Účinek maribaviru na jiná léčiva

Souběžné podávání maribaviru je kontraindikováno s valganciklovirem/ganciklovirem. Přípravek LIVTENCITY může antagonistovat antivirový účinek gancikloviru a valgancikloviru inhibicí lidské CMV serin/treonin kinázy UL97, která je nezbytná k aktivaci/fosforylaci gancikloviru a valgancikloviru (viz body 4.3 a 5.1).

Při terapeutických koncentracích nejsou očekávány klinicky relevantní interakce, pokud je maribavir souběžně podáván se substráty CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 a 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; exportní pumpou žlučových solí (BSEP, bile salt export pump); proteinem multilékové a toxinové extruze (MATE, multidrug and toxin extrusion protein)/2K; transportéry organických aniontů (OAT)1; transportéry organických kationtů (OCT)1 a OCT2; transportním polypeptidem organických aniontů (OATP, organic anion transporting polypeptide) 1B1 a OATP1B3 na základě *in vitro* a klinických výsledků interakcí (tabulka 1 a bod 5.2).

Maribavir se choval jako induktor enzymu CYP1A2 *in vitro*. Nejsou dostupná žádná klinická data k vyloučení rizika interakce prostřednictvím CYP1A2 indukce *in vivo*. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání maribaviru a přípravků, které jsou senzitivními substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým oknem (např. tizanidin a theofylin), kvůli riziku poklesu účinnosti CYP1A2 substrátů.

Souběžné podávání maribaviru zvýšilo plazmatické koncentrace takrolimu (viz tabulka 1). Pokud jsou imunosupresiva takrolimus, cyklosporin, everolimus nebo sirolimus souběžně podávána s maribavirem, musí se často monitorovat hladiny imunosupresiv během léčby maribavirem, zejména po zahájení a po ukončení podávání maribaviru, a v případě potřeby upravit dávku (viz bod 4.4 a tabulka 1).

Maribavir inhiboval transportér P-gp *in vitro* v klinicky relevantních koncentracích. V klinické studii zvýšilo souběžné podávání maribaviru plazmatické koncentrace digoxinu (viz tabulka 1). Při souběžném podávání maribaviru se senzitivními P-gp-substráty (např. digoxin, dabigatran) je třeba dbát opatrnosti. Musí se monitorovat sérové koncentrace digoxinu a v případě potřeby snížit dávku digoxinu (viz tabulka 1).

V klinicky relevantních koncentracích maribavir *in vitro* inhiboval transportér BCRP. Proto se očekává, že souběžné podávání maribaviru se senzitivními substráty BCRP, jako je rosuvastatin, zvyšuje jejich expozici a vede k nežádoucím účinkům.

Maribavir *in vitro* inhibuje OAT3, proto mohou být plazmatické koncentrace léčivých přípravků přenášených OAT3 zvýšeny (např. ciprofloxacín, imipenem a cilastatin).

Maribavir inhibuje *in vitro* MATE1. Nejsou dostupné žádné klinické údaje, zda by mohlo souběžné podávání maribaviru se substráty citlivými k MATE1 (např. metforminu) potenciálně vést ke klinicky relevantním interakcím.

Obecné informace

Pokud dojde k úpravě dávky souběžně podávaných léčiv v důsledku léčby maribavirem, je třeba dávky po ukončení léčby maribavirem znovu upravit. V tabulce 1 je uveden seznam stanovených nebo potenciálně klinicky významných interakcí léčivých přípravků. Popsané interakce léčivých přípravků

vychází ze studií provedených s maribavirem nebo se jedná o předpovídané interakce léčivých přípravků, ke kterým může dojít s maribavirem (viz body 4.4 a 5.2).

Tabulka 1: Interakce a doporučené dávky s jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinek na poměr hodnot geometrického průměru (90% IS) (pravděpodobný mechanismus působení)	Doporučení související se souběžným podáváním s maribavirem
Antacida		
antacidum (hydroxid hlinitý a hořečnatý ve formě perorální suspenze) (20 ml jednorázová dávka, maribavir 100 mg jednorázová dávka)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
famotidin	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↔ maribavir	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
pantoprazol	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↔ maribavir	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
omeprazol	↔ maribavir ↑ poměr koncentrací omeprazolu/5-hydroxyomeprazolu v plazmě 1,71 (1,51; 1,92) za 2 h po dávce (inhibice CYP2C19)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
Antiarytmika		
digoxin (jednorázová dávka 0,5 mg, maribavir 400 mg dvakrát denně)	↔ digoxin AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (inhibice P-gp)	Při souběžném podávání maribaviru a digoxinu buďte opatrní. Monitorujte sérové koncentrace digoxinu. Dávku senzitivního P-gp substrátu, jako je digoxin, může být zapotřebí snížit, je-li souběžně podáván s maribavirem.
Antibiotika		
klarithromycin	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↑ maribavir (inhibice CYP3A)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
Antikonvulziva		
karbamazepin fenobarbital fenytoin	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↓ maribavir (indukce CYP3A)	Při souběžném podávání antikonvulziv se doporučuje úprava dávky maribaviru na 1 200 mg dvakrát denně.
Antimykotika		
ketokonazol (400 mg jednorázová dávka, maribavir 400 mg jednorázová dávka)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (inhibice CYP3A a P-gp)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
vorikonazol (200 mg dvakrát denně, maribavir 400 mg dvakrát denně)	Očekáváno: ↑ maribavir (inhibice CYP3A) ↔ vorikonazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (inhibice CYP2C19)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinek na poměr hodnot geometrického průměru (90% IS) (pravděpodobný mechanismus působení)	Doporučení související se souběžným podáváním s maribavirem
Antihypertenziva		
diltiazem	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↑ maribavir (inhibice CYP3A)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
Antimykobakteriální látky		
rifabutin	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↓ maribavir (indukce CYP3A)	Souběžné podávání maribaviru a rifabutinu se nedoporučuje kvůli možnému snížení účinnosti maribaviru.
rifampicin (600 mg jednou denně, maribavir 400 mg dvakrát denně)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{min} 0,18 (0,14; 0,25) (indukce CYP3A a CYP1A2)	Souběžné podávání maribaviru a rifampinu se nedoporučuje kvůli možnému snížení účinnosti maribaviru.
Antitusika		
dextromethorfan (30 mg jednorázová dávka, maribavir 400 mg dvakrát denně)	↔ dextrofan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (inhibice CYP2D6)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
Stimulancia CNS		
Rostlinné přípravky		
třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↓ maribavir (indukce CYP3A)	Souběžné podávání maribaviru a třezalky tečkované se nedoporučuje kvůli možnému snížení účinnosti maribaviru.
HIV virostatika		
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy		
efavirenz etravirin nevirapin	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↓ maribavir (indukce CYP3A)	Při souběžném podávání těchto nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy se doporučuje úprava dávky maribaviru na 1 200 mg dvakrát denně.
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy		
tenofovir-disoproxil tenofovir-alafenamid abakavir lamivudin emtricitabin	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↔ maribavir ↔ nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
Inhibitory proteázy		
ritonavirem potencované inhibitory proteázy (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↑ maribavir (inhibice CYP3A)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
Inhibitory přenosu řetězce integrázy		
dolutegravir	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinek na poměr hodnot geometrického průměru (90% IS) (pravděpodobný mechanismus působení)	Doporučení související se souběžným podáváním s maribavirem
Inhibitory HMG-CoA reduktázy		
atorvastatin fluvastatin simvastatin	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↑ inhibitory HMG-CoA reduktázy (inhibice BCRP)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
rosuvastatin ^a	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↑ rosuvastatin (inhibice BCRP)	Pacient musí být pečlivě monitorován z hlediska událostí souvisejících s rosuvastatinem, zvláště na výskyt myopatie a rhabdomyolýzy.
Imunosupresiva		
cyklosporin ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↑ cyklosporin, everolimus, sirolimus (inhibice CYP3A/P-gp)	Často monitorujte hladiny cyklosporinu, everolimu a sirolimu, zvláště po zahájení a po ukončení podávání maribaviru, a v případě potřeby upravte dávku.
takrolimus ^a	↑ takrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{min} 1,57 (1,41; 1,74) (inhibice CYP3A/P-gp)	Často monitorujte hladiny takrolimu, zvláště po zahájení a po ukončení podávání maribaviru, a v případě potřeby upravte dávku.
Perorální antikoagulancia		
warfarin (10 mg jednorázová dávka, maribavir 400 mg dvakrát denně)	↔ S-warfarin AUC 1,01 (0,95; 1,07) (inhibice CYP2C9)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
Perorální antikoncepce		
systémově působící perorální antikoncepční steroidy	Interakce nebyla studována. Očekáváno: ↔ perorální antikoncepční steroidy (inhibice CYP3A)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.
Sedativa		
midazolam (0,075 mg/kg jednorázová dávka, maribavir 400 mg dvakrát denně 7 dní)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Není zapotřebí žádná úprava dávky.

↑ = zvýšení, ↓ = snížení, ↔ = beze změny

IS = interval spolehlivosti

* AUC_{0-∞} pro jednorázovou dávku, AUC₀₋₁₂ pro dvakrát denně podávanou dávku

Poznámka: Tabulka není úplná, ale uvádí příklady klinicky relevantních interakcí.

^a Viz příslušné předepsané údaje.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání maribaviru těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku LIVTENCITY se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Neočekává se, že maribavir ovlivňuje plazmatické koncentrace systémově působících perorálních antikoncepčních steroidů (viz bod 4.5).

Kojení

Není známo, zda se maribavir nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem LIVTENCITY přerušeno.

Fertilita

Studie fertility nebyly u lidí s přípravkem LIVTENCITY provedeny. V kombinované studii fertility a embryofetálního vývoje u potkanů nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční schopnost, avšak při dávkách ≥ 100 mg/kg/den (což je odhadem < 1 násobek lidské expozice při doporučené dávce pro člověka [RHD, recommended human dose]) bylo pozorováno snížení rychlosti spermií po přímé dráze. V neklinických studiích u potkanů a opic nebyly zjištěny žádné účinky na reprodukční orgány samců ani samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek LIVTENCITY nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky byly shromážděny během léčebné fáze a fáze následného sledování do 20. týdne studie ve studii fáze 3 (viz bod 5.1). Průměrná expozice (SD) pro přípravek LIVTENCITY byla 48,6 (13,82) dne s maximem 60 dní. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které se vyskytly alespoň u 10 % subjektů ve skupině s přípravkem LIVTENCITY, byly: porucha chuti (46 %), nauzea (21 %), průjem (19 %), zvracení (14 %) a únava (12 %). Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly průjem (2 %) a nauzea, snížená tělesná hmotnost, únava, zvýšená hladina imunosupresiv a zvracení (všechny se vyskytovaly u < 1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou níže uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) velmi vzácné ($< 1/10000$).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky zjištěné při podávání přípravku LIVTENCITY

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Porucha chuti*
	Časté	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea, zvracení
	Časté	Bolest horní poloviny břicha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
	Časté	Snížená chuť k jídlu
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina imunosupresiv*, snížená tělesná hmotnost

Popis vybraných nežádoucích účinků*

Porucha chuti

K poruše chuti (sestavající z hlášených preferovaných termínů ageuzie, dysgeuzie, hypogeuzie a porucha chuti) došlo u 46 % pacientů léčených přípravkem LIVTENCITY. Tyto příhody vzácně vedly k ukončení podávání přípravku LIVTENCITY (0,9 %) a u většiny pacientů došlo k jejich úpravě během léčby přípravkem LIVTENCITY (37 %) nebo v průběhu mediánu doby 7 dní (Kaplan-Meierův odhad, 95% IS: 4–8 dní) po ukončení léčby.

Zvýšení plazmatických hladin imunosupresiv

Zvýšená hladina imunosupresiv (sestavající z preferovaných termínů zvýšená hladina imunosupresiv a zvýšená hladina léčiv) se vyskytla u 9 % pacientů léčených přípravkem LIVTENCITY. Přípravek LIVTENCITY může zvyšovat koncentraci imunosupresiv, které jsou substráty CYP3A a/nebo P-gp, s úzkým terapeutickým rozmezím (včetně takrolimu, cyklosporinu, sirolimu a everolimu). Viz body 4.4, 4.5 a 5.2.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ve studii 303 došlo 13. den k náhodnému předávkování jednou dávkou navíc u 1 subjektu léčeného přípravkem LIVTENCITY (celková denní dávka 1 200 mg). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky.

Ve studii 202 bylo 40 subjektů vystaveno dávkám 800 mg podávaným dvakrát denně a 40 subjektů bylo vystaveno dávkám 1 200 mg podávaným dvakrát denně po přibližnou průměrnou dobu 90 dní.

Ve studii 203 bylo 40 subjektů vystaveno dávkám 800 mg podávaných dvakrát denně a 39 subjektů bylo vystaveno dávkám 1 200 mg podávaných dvakrát denně po dobu maximálně 177 dní.

V bezpečnostním profilu ani jedné studie v porovnání se skupinou dostávající 400 mg dvakrát denně ve studii 303, ve které subjekty dostávaly maribavir maximálně 60 dní, nebyly žádné znatelné rozdíly.

K maribaviru neexistuje žádné známé antidotum. V případě předávkování se doporučuje monitorování pacienta z hlediska nežádoucích účinků a zahájení odpovídající symptomatické léčby. V důsledku vysoké vazby maribaviru na plazmatické proteiny je nepravděpodobné, že by dialýza významně snižovala plazmatické koncentrace maribaviru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AX10.

Mechanismus účinku

Maribavir je kompetitivní inhibitor proteinkinázy UL97. K inhibici UL97 dochází ve fázi replikace virové DNA. Inhibice serin/threonin kinázy UL97 je realizována kompetitivní inhibicí vazby ATP na

vazebné místo pro ATP kinázy, aniž by byl ovlivněn proces zrání konkatemeru. Deaktivace fosfotransferázy vede k inhibici replikace a maturace CMV DNA, enkapsidaci CMV DNA a výstupu CMV DNA z jádra.

Antivirová aktivita

Maribavir inhiboval replikaci lidského CMV v testu redukce virového výnosu, testu DNA hybridizace a testu redukce plaků v lidské plicní buněčné linii fibroblastů (MRC-5), lidských embryonálních buňkách ledvin (HEK) a lidských předkožkových fibroblastech (MRHF). Hodnoty EC_{50} se pohybovaly v rozmezí od 0,03 do 2,2 μM v závislosti na buněčné linii a cílovém parametru testu. Antivirová aktivita maribaviru v buněčné kultuře byla také hodnocena oproti klinickým izolátům CMV. Medián hodnot EC_{50} byl 0,1 μM ($n = 10$, rozmezí 0,03–0,13 μM) s využitím testu DNA hybridizace a 0,28 μM ($n = 10$, rozmezí 0,12–0,56 μM) s využitím testu redukce plaků. Nebyl pozorován žádný významný rozdíl v hodnotách EC_{50} mezi čtyřmi genotypy CMV glykoproteinu B ($N = 2, 1, 4$ a 1 pro gB1, gB2, gB3, resp. gB4).

Kombinace antivirové aktivity

Když byl maribavir testován *in vitro* v kombinaci s dalšími antiviroty, byl pozorován silný antagonismus s ganciklovirem.

V kombinaci s cidofovirem, foskarnetem a letermovirem nebyl pozorován žádný antagonismus.

Virová rezistence

V buněčné kultuře

Maribavir neovlivňuje DNA polymerázu kódovanou genem UL54, která za přítomnosti určitých mutací způsobuje rezistenci ke gancikloviru/valgancikloviru, foskarnetu a/nebo cidofoviru. Mutace způsobující rezistenci k maribaviru byly zjištěny na genu UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L a Y617del. Tyto mutace způsobují rezistenci, která se pohybuje v rozmezí 3,5násobného až > 200násobného zvýšení v hodnotách EC_{50} . Varianty genu UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC a 301311del) způsobily pouze mírnou rezistenci k maribaviru (< 5násobné zvýšení EC_{50}), zatímco L335P způsobil vysokou rezistenci k maribaviru.

V klinických studiích

Ve studii 202 a studii 203 fáze 2 hodnotící maribavir u 279 příjemců HSCT nebo SOT poléčebné údaje o genotypu pUL97 od 23 z 29 pacientů, kteří nejprve dosáhli clearance viremie a později u nich během léčby maribavirem došlo k rekurentní CMV infekci, odhalily 17 pacientů s mutací T409M nebo H411Y a 6 pacientů s mutací C480F. Z 25 pacientů, kteří neodpovídali na >14 dní terapie maribavirem, mělo 9 pacientů mutaci T409M nebo H411Y a 5 pacientů mělo mutaci C480F. Další genotypování pUL27 bylo provedeno u 39 pacientů ve studii 202 a u 43 pacientů ve studii 203. Jedinou substitucí aminokyseliny v pUL27 spojenou s rezistencí, která nebyla detekována na začátku, byla G344D. Fenotypová analýza rekombinantů pUL27 a pUL97 prokázala, že mutace pUL97 T409M způsobila 78násobné zvýšení, H411Y 15násobné zvýšení a C480F 224násobné zvýšení EC_{50} maribaviru v porovnání s kmenem divokého typu, zatímco mutace pUL27 G344D neprokázala žádný rozdíl v EC_{50} maribaviru v porovnání s kmenem divokého typu.

Ve studii 303 fáze 3 hodnotící maribavir u pacientů s fenotypovou rezistencí k valgancikloviru/gancikloviru byla provedena analýza sekvence DNA celých kódujících oblastí pUL97 a pUL27 na 134 párových sekvencích od pacientů léčených maribavirem. Léčbou vyvolané substituce pUL97 F342Y (4,5násobně), T409M (78násobně), H411L/N/Y (69-, 9-, resp. 12násobně) a/nebo C480F (224násobně) byly detekovány u 60 subjektů a byly spojeny s nedostatečnou odpovědí (u 47 subjektů léčba selhala a u 13 subjektů došlo k relapsu). Jeden subjekt se substitucí pUL27 L193F (2,6násobně snížená citlivost k maribaviru) ve výchozím stavu nesplnil primární cílový parametr. Dále

následující mnohočetné mutace byly spojeny s nedostatečnou odpovědí na léčbu; F342Y+T409M+H411N (78násobně), C480F+H411L+H411Y (224násobně), F342Y+H411Y (56násobně), T409M+C480F (224násobně) a H411Y+C480F (224násobně).

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence byla pozorována mezi maribavirem a ganciklovirem/valganciklovirem (vGCV/GCV) v buněčné kultuře a v klinických studiích. Ve studii 303 fáze 3 mělo celkově 44 pacientů v rameni s maribavirem substitucí spojenou s rezistencí (RAS) k léčbě přiřazené zkoušejícím lékařem (IAT). Z těchto 24 pacientů mělo RAS C480F nebo F342Y, přičemž obě substituce jsou zkříženě rezistentní ke gancikloviru/valgancikloviru a maribaviru. Z těchto 24 pacientů, 1 pacient (4 %) dosáhl primárního cílového parametru. Celkově pouze 8 z těchto 44 pacientů dosáhlo primárního cílového parametru.

Substituce pUL97 spojené s vGCV/GCV rezistencí F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L a Y617del snižují citlivost k maribaviru > 4,5násobně. Jiné cesty vGCV/GCV rezistence nebyly z hlediska zkřížené rezistence k maribaviru hodnoceny. Substituce DNA polymerázy pUL54 způsobující rezistenci k vGCV/GCV, cidofoviru nebo foskarnetu zůstala k maribaviru citlivá.

Substituce pUL97 F342Y a C480F jsou substituce vyvolané léčbou maribavirem spojené s rezistencí, které způsobují > 1,5násobně sníženou citlivost k vGCV/GCV, násobné snížení, které je spojeno s fenotypovou rezistencí k vGCV/GCV. Klinický význam této zkřížené rezistence k vGCV/GCV pro tyto substituce nebyl stanoven. Virus rezistentní k maribaviru zůstává citlivý k cidofoviru a foskarnetu. Dále neexistují žádná hlášení substitucí pUL27 spojených s rezistencí k maribaviru, které by byly hodnoceny z hlediska zkřížené rezistence k vGCV/GCV, cidofoviru nebo foskarnetu. Vzhledem k nedostatku substitucí spojených s rezistencí pro tato léčiva přiřazených k pUL27 se zkřížená rezistence s maribavirem u substitucí pUL27 neočekává.

Klinická účinnost

Multicentrická randomizovaná otevřená aktivně kontrolovaná studie superiority fáze 3 (studie SHP620-303) hodnotila účinnost a bezpečnost léčby přípravkem LIVTENCITY v porovnání se zkoušejícím lékařem přiřazenou léčbou (IAT) u 352 příjemců HSCT a SOT s CMV infekcemi, které byly refrakterní na léčbu ganciklovirem, valganciklovirem, foskarnetem nebo cidofoviem, včetně CMV infekcí s potvrzenou rezistencí na 1 nebo více léčivých látek působících proti CMV nebo bez ní. Refrakterní CMV infekce byla definována jako doložené selhání při dosažení > 1 log₁₀ snížení v úrovni CMV DNA v plné krvi nebo plazmě po 14denním nebo delším období léčby s intravenózním ganciklovirem / perorálním valganciklovirem, intravenózním foskarnetem nebo intravenózním cidofoviem. Tato definice se uplatňovala pro stávající CMV infekci a poslední podávanou léčivou látkou proti CMV.

Pacienti byli rozděleni dle typu transplantace (HSCT nebo SOT) a screeningu hladin CMV DNA a poté randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny dostávající přípravek LIVTENCITY 400 mg dvakrát denně nebo IAT (ganciklovir, valganciklovir, foskarnet nebo cidofovir) po dobu 8týdenního období léčby a 12týdenní fáze následného sledování.

Průměrný věk hodnocených subjektů byl 53 let a většina subjektů byly muži (61 %), běloši (76 %) a nebyly Hispánci nebo Latinoameričané (83 %). Rozdělení mezi dvěma léčebnými rameny byla podobná. Charakteristiky výchozího stavu onemocnění jsou shrnuty v tabulce 3 níže.

Tabulka 3: Souhrn charakteristik výchozího stavu onemocnění studijní populace ve studii 303

Charakteristika^a	IAT	LIVTENCITY 400 mg dvakrát denně
	(N = 117)	(N = 235)
Léčba IAT před randomizací, n (%)^b		
Ganciklovir/valganciklovir	98 (84)	204 (87)
Foskarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
Léčba IAT po randomizaci, n (%)		
Foskarnet	47 (41)	–
Ganciklovir/valganciklovir	56 (48)	–
Cidofovir	6 (5)	–
Foskarnet + ganciklovir/valganciklovir	7 (6)	–
Typ transplantace, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Ledviny ^d	32 (46)	74 (52)
Plíce ^d	22 (32)	40 (28)
Srdce ^d	9 (13)	14 (10)
Více orgánů ^d	5 (7)	5 (4)
Játra ^d	1 (1)	6 (4)
Slinivka břišní ^d	0	2 (1)
Střevo ^d	0	1 (1)
Kategorie úrovně DNA CMV hlášená centrální laboratoří, n (%)^e		
Vysoká	7 (6)	14 (6)
Střední	25 (21)	68 (29)
Nízká	85 (73)	153 (65)
Výchozí symptomatická CMV infekce^f		
Ne	109 (93)	214 (91)
Ano ^f	8 (7)	21 (9)
CMV syndrom (pouze SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Invazivní onemocnění tkáně, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = cytomegalovirus, DNA = deoxyribonukleová kyselina, HSCT = transplantace hematopoetických buněk, IAT = zkoušejícím lékařem přiřazená léčba proti CMV, max = maximum, min = minimum, N = počet pacientů, SOT = transplantace solidního orgánu

^a Výchozí stav byl definován jako poslední hodnota v den nebo před datem první dávky přiřazené léčby ve studii nebo poslední hodnota v den randomizace pacientů, kteří nedostali léčbu přiřazenou ve studii.

^b Procenta vychází z počtu subjektů v randomizovaném souboru v každém sloupci. Poslední agens proti CMV, použito k potvrzení refrakterních kritérií způsobilosti.

^c Poslední transplantovaný orgán.

^d Procenta vychází z počtu pacientů v kategorii.

^e Virová nálož byla pro analýzu definována pomocí výchozích výsledků plazmatické CMV DNA v testu qPCR centrální speciální laboratoře jako vysoká ($\geq 91\ 000$ IU/ml), střední (≥ 9100 a $< 91\ 000$ IU/ml) a nízká (< 9100 IU/ml).

^f Potvrzeno komisí pro posuzování cílových parametrů (EAC).

^g Pacienti mohou mít CMV syndrom a invazivní onemocnění tkáně.

Primární cílový parametr účinnosti byl potvrzen clearance CMV viremie (plazmatická koncentrace CMV DNA pod dolním limitem kvantifikace ($< \text{LLOQ}$, tj. < 137 IU/ml)) v 8. týdnu bez ohledu na skutečnost, zda byla léčba přiřazená ve studii ukončena před uplynutím stanovených 8 týdnů terapie. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byla clearance CMV viremie a zvládnutí příznaků CMV infekce v 8 týdnu s udržení tohoto účinku léčby do 16. týdne. Zvládnutí příznaků CMV infekce bylo definováno jako vyléčení nebo zlepšení invazivního onemocnění tkáně či CMV syndromu u pacientů, kteří měli ve výchozím stavu dané příznaky, nebo absence nových příznaků u pacientů, kteří byli ve výchozím stavu asymptomatictí.

Co se týče primárního cílového parametru, přípravek LIVTENCITY byl superiorní oproti IAT (56 % oproti 24 %, $p < 0,001$). Co se týče hlavního sekundárního cílového parametru, 19 % pacientů ve skupině LIVTENCITY dosáhlo clearance CMV viremie a zvládnutí příznaků CMV infekce a 10 % pacientů ve skupině IAT dosáhlo téhož ($p = 0,013$) (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Analýza primárního a hlavního sekundárního cílového parametru účinnosti (randomizovaný soubor) ve studii 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg dvakrát denně (N = 235) n (%)
Primární cílový parametr: Odpověď clearance CMV viremie v 8. týdnu		
Celkem		
Pacienti odpovídající na léčbu	28 (24)	131 (56)
Upravený rozdíl v poměru pacientů odpovídajících na léčbu (95% IS) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-hodnota: upravená ^a		< 0,001
Hlavní sekundární cílový parametr: Dosažení clearance CMV viremie a zvládnutí příznaků infekce CMV^b v 8. týdnu s udržením do 16. týdne^b		
Celkem		
Pacienti odpovídající na léčbu	12 (10)	44 (19)
Upravený rozdíl v poměru pacientů odpovídajících na léčbu (95% IS) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-hodnota: upravená ^a		0,013

IS = interval spolehlivosti; CMV = cytomegalovirus, HSCT = transplantace hematopoetických buněk, IAT = zkoušejícím lékařem přiřazená léčba proti CMV, N = počet pacientů, SOT = transplantace solidního orgánu

^a Pro upravený rozdíl v poměrech (maribavir-IAT), odpovídající 95% IS a p-hodnotu po úpravě na typ transplantace a výchozí koncentraci plazmatické CMV DNA byl použit Cochran-Mantel-Haenszelův přístup váženého průměru.

^b Zvládnutí příznaků CMV infekce bylo definováno jako vyléčení nebo zlepšení invazivního onemocnění tkáně či CMV syndromu u pacientů, kteří měli ve výchozím stavu dané příznaky nebo absence nových příznaků u pacientů, kteří byli ve výchozím stavu asymptomatictí.

Účinek léčby byl shodný u obou typů transplantací, věkových skupin a bez ohledu na přítomnost CMV syndromu/onemocnění ve výchozím stavu. Přípravek LIVTENCITY byl však méně účinný u subjektů se zvýšenými hladinami CMV DNA ($\geq 50\,000$ IU/ml) a u pacientů s absencí genotypové rezistence (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Procento pacientů odpovídajících na léčbu dle podskupin ve studii 303

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg dvakrát denně (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Typ transplantace				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Výchozí virová nálož CMV DNA				
Nízká	21/85	25	95/153	62
Střední/vysoká	7/32	22	36/82	44
Genotypová rezistence k dalším léčivým látkám působícím proti CMV				
Ano	14/69	20	76/121	63
Ne	11/34	32	42/96	44
CMV syndrom/onemocnění ve výchozím stavu				
Ano	1/8	13	10/21	48
Ne	27/109	25	121/214	57
Věková skupina				
18 až 44 let	8/32	25	28/55	51
45 až 64 let	19/69	28	71/126	56
≥ 65 let	1/16	6	32/54	59

CMV = cytomegalovirus, DNA = deoxyribonukleová kyselina, HSCT = transplantace hematopoetických buněk, SOT = transplantace solidního orgánu

Rekurence

Sekundární cílový parametr rekurence viremie CMV byl hlášen u 57 % pacientů léčených maribavirem a u 34 % pacientů léčených IAT. Z nich u 18 % pacientů ve skupině maribavirem léčených pacientů došlo k rekurenci viremie CMV během léčby v porovnání s 12 % pacientů ve skupině s IAT. Rekurence viremie CMV během následného sledování byla pozorována u 39 % pacientů ve skupině s maribavirem a u 22 % pacientů ve skupině s IAT.

Celková mortalita: Po celé období studie byla hodnocena mortalita z jakékoliv příčiny. Během hodnocení zemřelo v každé léčebné skupině podobné procento subjektů (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem LIVTENCITY u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě cytomegalovirové infekce (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakologická aktivita maribaviru je způsobena výchozím léčivým přípravkem. Farmakokinetika maribaviru byla charakterizována po perorálním podání zdravým subjektům a pacientům po transplantaci. Expozice maribaviru se zvyšovala přibližně proporcionálně dávkou. U zdravých subjektů byl po perorálním podávání 400mg dávek maribaviru dvakrát denně geometrický průměr hodnot AUC_{0-t} v rovnovážném stavu $101\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{max} v rovnovážném stavu $16,4\ \mu\text{g}/\text{ml}$ a C_{min} v rovnovážném stavu $2,89\ \mu\text{g}/\text{ml}$.

Expozice maribaviru v rovnovážném stavu po perorálním podávání 400 mg dvakrát denně u příjemců transplantátu je uvedena níže. Vychází z populační farmakokinetické analýzy. Rovnovážného stavu bylo dosaženo za 2 dny s poměrem akumulace 1,47 pro AUC a 1,37 pro C_{max} . Variabilita v rámci

jednoho subjektu (< 22 %) a variabilita mezi subjekty (< 37 %) ve FK parametrech maribaviru byla nízká až střední.

Tabulka 6: Farmakokinetické vlastnosti maribaviru u příjemců transplantátu vycházející z populační farmakokinetické analýzy

GP parametru (% CV)	AUC _{0-tau} µg*h/ml	C _{max} µg/ml	C _{min} µg/ml
Maribavir 400 mg dvakrát denně	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)
GP: Geometrický průměr, % CV: Geometrický variační koeficient			

Absorpce

Maribavir byl rychle absorbován. Maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo za 1,0 až 3,0 hodiny po dávce. Expozice maribaviru není ovlivněna rozdrcením tablet, podáním rozdrcených tablet nazogastrickou (NG) / orogastrickou sondou nebo souběžným podání s inhibitory protonové pumpy (PPI), antagonisty histaminového H₂ receptoru (blokátory H₂) či antacidy.

Vliv potravy

U zdravých subjektů perorální podání jedné 400mg dávky maribaviru s jídlem s vysokým obsahem tuku a vysokým obsahem kalorií nevedlo k žádné změně v celkové expozici (AUC) a vedlo ke 28% snížení v C_{max} maribaviru, což nebylo považováno za klinicky relevantní.

Distribuce

Na základě populačních farmakokinetických analýz byl odhad zjevného distribučního objemu v rovnovážném stavu 24,9 l.

Vazba maribaviru na lidské plazmatické proteiny *in vitro* byla 98,0% v rozmezí koncentrace 0,05–200 µg/ml. Vazba maribaviru na proteiny *ex vivo* (98,5%–99,0%) se shodovala s údaji *in vitro*. Mezi zdravými subjekty, subjekty s poruchou funkce jater (středně těžkou) nebo ledvin (lehkou, středně těžkou nebo těžkou), pacienty s virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo pacienty po transplantaci nebyl pozorován žádný zřetelný rozdíl.

Maribavir může u lidí procházet hematoencefalickou bariérou, ale očekává se pouze malý průnik do CNS ve srovnání s plazmatickými hladinami (viz body 4.4 a 5.3).

Údaje *in vitro* naznačují, že maribavir je substrátem transportérů P-glykoproteinu (P-gp), BCRP (breast cancer resistance protein) a transportéru organických kationtů 1 (OCT1). Změny v plazmatické koncentraci maribaviru v důsledku inhibice P-gp/BCRP/OCT1 nebyly klinicky relevantní.

Biotransformace

Maribavir je převážně eliminován jaterním metabolismem prostřednictvím CYP3A4 (primární metabolická cesta; odhadovaná metabolizovaná frakce je minimálně 35 %) se sekundárním přispěním CYP1A2 (odhadovaná metabolizovaná frakce není větší než 25 %). Hlavní metabolit maribaviru je tvořen N-dealkylací skupiny izopropyllové části a je považován za farmakologicky inaktivní. Metabolický poměr pro tento hlavní metabolit v plazmě byl 0,15–0,20. Na glukuronidaci maribaviru u lidí se podílí více enzymů UGT, jmenovitě UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 a možná UGT1A9, ale příspěvek glukuronidace k celkové clearance maribaviru je na základě údajů *in vitro* nízký.

Na základě studií *in vitro* není metabolismus maribaviru zprostředkován CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 nebo UGT2B15.

Eliminace

U pacientů po transplantaci je eliminační poločas maribaviru odhadován na 4,3 hodiny a perorální clearance maribaviru 2,67 l/h. Po perorálním podání jednorázové dávky [¹⁴C]-maribaviru bylo přibližně 61 % radioaktivity vyloučeno močí a 14 % stolicí, především ve formě hlavního a inaktivního metabolitu. Vylučování nezměněného maribaviru močí je minimální.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek lehké, středně těžké nebo těžké poruchy funkce ledvin (naměřená clearance kreatininu se pohybovala v rozmezí od 12 do 70 ml/min) na celkové FK parametry maribaviru po podání jedné 400mg dávky maribaviru. Rozdíl ve FK parametrech maribaviru mezi subjekty s lehkou/středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin a subjekty s normální funkcí ledvin byl < 9 %. Protože se maribavir ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by byl výrazně odstraňován hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

Porucha funkce jater

Nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek středně těžké poruchy funkce jater (třída B Childovy-Pughovy klasifikace, skóre 7-9) na FK parametry celkového nebo nevázaného maribaviru po podání jedné 200mg dávky maribaviru. V porovnání se zdravými kontrolními subjekty byla AUC (26 %) a C_{max} (35 %) vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater. Není známo, zda se expozice maribaviru zvyšuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Věk, pohlaví, rasa, etnický původ a tělesná hmotnost

Věk (18–79 let), pohlaví, rasa (běloch, černoch, Asijec a jiné), etnický původ (Hispanec/Latinoameričan nebo ne Hispanec/Latinoameričan) a tělesná hmotnost (36 až 141 kg) neměly na základě populační FK analýzy klinicky významný vliv na farmakokinetiku maribaviru.

Typy transplantace

Typy transplantace (HSCT vs. SOT), typ SOT (játra, plíce, ledviny nebo srdce) ani přítomnost gastrointestinální (GI) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) nemají klinicky významný vliv na FK maribaviru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecné

U potkanů a opic byla zaznamenána regenerativní anémie a hyperplazie slizničních buněk ve střevním traktu s dehydratací a společně s klinickým nálezem měkké až tekuté stolice a změnami v elektrolytech (pouze u opic). Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) nebyla u opic stanovena a byla < 100 mg/kg/den, což je přibližně 0,25násobek expozice u člověka při doporučené dávce pro člověka (RHD). U potkanů byla NOAEL 25 mg/kg/den, při níž odpovídaly expozice u samců 0,05násobku expozice člověka při RHD a u samic 0,1násobku expozice člověka při RHD.

Maribavir neprokázal fototoxicitu *in vitro*, proto je možnost fototoxicity u lidí považována za nepravděpodobnou.

V choroidálním plexu potkanů a mozku a CSF opic byly detekovány nízké hladiny maribaviru (viz body 4.4 a 5.2).

Karcinogeneze

U potkanů nebyl identifikován žádný karcinogenní potenciál až do dávky 100 mg/kg/den, při které expozice u samců odpovídala 0,2násobku expozice u člověka při RHD a expozice u samic 0,36násobku expozice u člověka při RHD. U samců myši je nejednoznačné zvýšení výskytu hemangiomu, hemangiosarkomu a kombinovaného hemangiomu/hemangiosarkomu napříč několika tkáněmi při dávce 150 mg/kg/den nejistého významu z hlediska převodu na riziko pro lidi vzhledem k neexistenci účinku u samic myši nebo potkanů po 104 týdnech podávání, neexistenci neoplastických proliferativních účinků u samců a samic myši po 13 týdnech podávání, balíčku negativní genotoxicity a rozdílu v trvání podávání u lidí. Při další nižší dávce 75 mg/kg/den, která přibližně odpovídá u samců 0,35násobku expozice u člověka při RHD a u samic 0,25násobku expozice u člověka při RHD, nedošlo k žádným karcinogenním nálezům.

Mutogeneze

Maribavir nebyl mutagenní v testu bakteriální mutace ani klastogenní v mikronukleárním testu kostní dřeně. V testu myšičího lymfomu maribavir prokázal mutagenní potenciál za absence metabolické aktivace. V přítomnosti metabolické aktivace byly výsledky nejednoznačné. Celkově přesvědčivé důkazy naznačují, že maribavir nevykazuje genotoxický potenciál.

Reprodukce

Fertilita

V kombinované studii fertility a embryofetálního vývoje na potkanech nebyly zjištěny žádné účinky maribaviru na fertilitu. U samců potkanů přesto byla pozorována snížená rychlost spermií po přímé dráze při dávkách ≥ 100 mg/kg/den (což je odhadem méně než expozice u člověka při RHD), ale bez jakéhokoli dopadu na samčí fertilitu.

Prenatální a postnatální vývoj

V kombinované studii fertility a embryofetálního vývoje na potkanech nebyl maribavir teratogenní a neměl žádný vliv na embryofetální růst nebo vývoj v dávkách do 400 mg/kg/den. U samic při všech testovaných dávkách, jež byly také toxické pro matku, bylo pozorováno snížení počtu životoschopných plodů v důsledku zvýšení časné resorpce a poimlantačních ztrát. Nejnižší dávka odpovídala přibližně polovině expozice u člověka při RHD. Ve studii prenatální a postnatální vývojové toxicity prováděné na potkanech bylo pozorováno snížené přežití mláďat v důsledku špatné mateřské péče a snížení nárůstu tělesné hmotnosti se zpožděním ve vývojových milnících (odstáté boltce, otevření očí a separace předkožky) při dávkách maribaviru ≥ 150 mg/kg/den. Postnatální vývoj nebyl při dávce 50 mg/kg/den ovlivněn. Fertilita a schopnost reprodukce F₁ generace a její schopnost udržení těhotenství a porodu živých potomků nebyly ovlivněny až do dávky 400 mg/kg/den.

U králíků nebyl maribavir teratogenní v dávkách do 100 mg/kg/den (přibližně 0,45násobek expozice u člověka při RHD).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460(i))
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahve z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikosti balení po 28, 56 nebo 112 (2 lahvičky po 56) potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 09. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.