

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIVTENCITY 200 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg maribavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, ovaalvormige gebolde tablet van 15,5 mm, bedrukt met 'SHP' aan de ene zijde en '620' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LIVTENCITY is geïndiceerd voor de behandeling van cytomegalovirus (CMV)-infectie en/of -ziekte die refractair zijn (met of zonder resistentie) voor een of meerdere eerdere therapieën, waaronder ganciclovir, valganciclovir, cidofovir of foscarnet bij volwassen patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of een solide-organtransplantatie (SOT) hebben ondergaan.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antivirumiddelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

LIVTENCITY moet worden geïnitieerd door een arts die ervaring heeft in de behandeling van patiënten die een solide-organtransplantatie of hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan.

Dosering

De aanbevolen dosis voor LIVTENCITY is tweemaal daags 400 mg (twee tabletten van 200 mg), voor een dagelijkse dosis van 800 mg gedurende 8 weken. De duur van de behandeling moet mogelijk worden geïndividualiseerd op basis van de klinische eigenschappen van elke patiënt.

Gelijktijdige toediening met CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van LIVTENCITY met de sterke cytochroom-P450 3A (CYP3A)-inductoren rifampicine, rifabutine of sint-janskruid wordt niet aanbevolen vanwege het risico op een afname van de werkzaamheid van maribavir.

Indien gelijktijdige toediening van LIVTENCITY met andere sterke of gematigde CYP3A-inductoren (bijv. carbamazepine, efavirenz, fenobarbital en fenytoïne) niet vermeden kan worden, moet de dosis van LIVTENCITY worden verhoogd naar tweemaal daags 1.200 mg (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

Gemiste dosis

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd dat als ze een dosis LIVTENCITY hebben gemist en de volgende dosis binnen 3 uur moet worden ingenomen, ze de gemiste dosis dienen over te slaan en verder moeten gaan met het reguliere schema. Patiënten dienen hun volgende dosis niet te verdubbelen en niet meer in te nemen dan de voorgeschreven dosis.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er is geen aanpassing van de dosis vereist voor patiënten boven de 65 jaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis LIVTENCITY vereist voor patiënten met een lichte, gematigde of ernstige nierfunctiestoornis. De toediening van LIVTENCITY bij patiënten met nierfalen in het eindstadium (ESRD), waaronder dialysepatiënten, is niet onderzocht. Men verwacht dat er geen dosisaanpassingen vereist zijn voor dialysepatiënten, vanwege de hoge plasma-proteïnebinding van maribavir (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis LIVTENCITY vereist voor patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of gematigde leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). De toediening van LIVTENCITY bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) is niet onderzocht. Het is niet bekend of blootstelling aan maribavir significant toeneemt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Het is daarom raadzaam om voorzichtig te zijn wanneer LIVTENCITY wordt toegediend bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van LIVTENCITY bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

LIVTENCITY is uitsluitend bedoeld voor oraal gebruik en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De filmomhulde tablet kan worden ingenomen als gehele tablet, als vermalen tablet of als vermalen tablet die wordt toegediend via een nasogastrische of orogastrische slang.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van LIVTENCITY met ganciclovir of valganciclovir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virologisch falen tijdens de behandeling en terugval na de behandeling

Virologisch falen kan optreden tijdens en na de behandeling met LIVTENCITY. Virologische terugval tijdens de periode na de behandeling treedt meestal op binnen 4 tot 8 weken nadat de behandeling is gestopt. Sommige met maribavir pUL97 resistentie-gerelateerde substituties zorgen voor kruisresistentie tegen ganciclovir en valganciclovir. De CMV-DNA-gehalten dienen te worden gecontroleerd en resistente mutaties dienen te worden onderzocht bij patiënten die niet op de behandeling reageren. De behandeling moet worden gestopt als maribavir-resistente mutaties worden waargenomen.

CMV-aandoening met betrokkenheid van CZS

LIVTENCITY is niet onderzocht bij patiënten met een CMV-CZS-infectie. Op basis van niet-klinische gegevens wordt verwacht dat de CZS-penetratie van maribavir laag is ten opzichte van de plasmagehalten (zie rubriek 5.2 en 5.3). Er wordt daarom niet verwacht dat LIVTENCITY effectief is in de behandeling van CMV-CZS-infecties (bijv. meningo-encefalitis).

Gebruik met immunosuppressiva

LIVTENCITY heeft de potentie om de concentraties immunosuppressiva van het type cytochroom-P450 (CYP)3A/P-gp-substraten met nauwe therapeutische breedte (waaronder tacrolimus, ciclosporine, sirolimus en everolimus) te verhogen. De plasmagehalten van deze immunosuppressiva moeten regelmatig gecontroleerd worden tijdens de behandeling met LIVTENCITY, voornamelijk na het starten en het stoppen van de behandeling met LIVTENCITY, en de doses dienen te worden aangepast, indien nodig (zie rubriek 4.5, 4.8 en 5.2).

Risico op bijwerkingen of een verminderd therapeutische effect als gevolg van interacties tussen geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van LIVTENCITY en bepaalde geneesmiddelen kan resulteren in bekende of potentieel significante interacties tussen geneesmiddelen, waarvan sommige kunnen leiden tot:

- mogelijke klinisch significante bijwerkingen vanwege een verhoogde blootstelling aan gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen.
- verminderd therapeutisch effect van LIVTENCITY.

Zie tabel 1 voor de stappen om deze bekende of potentieel significante interacties tussen geneesmiddelen te voorkomen of te beheersen, waaronder doseringsaanbevelingen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere geneesmiddelen op maribavir

Maribavir wordt voornamelijk afgebroken door CYP3A; en van geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, wordt verwacht dat ze de klaring van maribavir beïnvloeden (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van maribavir en geneesmiddelen die CYP3A-remmers zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van maribavir (zie rubriek 5.2). De dosis hoeft echter niet te worden aangepast wanneer maribavir gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A-remmers.

Gelijktijdige toediening van sterke of gematigde CYP3A-inductoren (zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, efavirenz en sint-janskruid) zal naar verwachting de maribavir-plasmaconcentraties significant verlagen, wat tot een verminderde werkzaamheid kan leiden. Daarom moeten alternatieve geneesmiddelen zonder CYP3A-inductiepotentieel worden overwogen. Gelijktijdige toediening van maribavir met de sterke cytochroom-P450 3A (CYP3A)-inductoren rifampicine, rifabutine of sint-janskruid wordt niet aanbevolen.

Als gelijktijdige toediening van maribavir met andere sterke of gematigde CYP3A-inductoren (zoals carbamazepine, efavirenz, fenobarbital, en fenytoïne) niet vermeden kan worden, moet de dosis van maribavir worden verhoogd tot 1.200 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Invloed van maribavir op andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van maribavir met valganciclovir en ganciclovir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Maribavir kan het antivirale effect van ganciclovir en valganciclovir tegenwerken door het humaan CMV UL97-serine/threonine-kinase te remmen, dat vereist is voor activering/fosforylering van ganciclovir en valganciclovir (zie rubriek 4.3 en 5.1).

Bij therapeutische concentraties worden geen klinisch relevante interacties verwacht wanneer maribavir gelijktijdig wordt toegediend met substraten van CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 en 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; galzoutpomp (BSEP); ‘*multidrug and toxin extrusion protein*’ (MATE)/2K; organische-anion-transporteurs (OAT)1; organische-kation-transporteurs (OCT)1 en OCT2; organische-anion-transporterend polypeptide (OATP)1B1 en OATP1B3 op basis van resultaten uit *in vitro* en klinische interacties (tabel 1 en rubriek 5.2).

Maribavir werkte *in vitro* als een inductor van het CYP1A2-enzym. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar om een interactie-risico via CYP1A2-inductie *in vivo* uit te sluiten. Daarom dient het gelijktijdig toedienen van maribavir en geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP1A2 met een nauwe therapeutische breedte (bijv. tizanidine en theofylline) te worden vermeden vanwege het risico op onvoldoende werkzaamheid van CYP1A2-substraten.

Gelijktijdige toediening van maribavir en tacrolimus verhoogde de plasmaconcentraties van tacrolimus (zie tabel 1). Wanneer de immunosuppressiva tacrolimus, ciclosporine, everolimus of sirolimus gelijktijdig met maribavir worden toegediend, dienen de gehalten van het immunosuppressivum gedurende de behandeling met maribavir regelmatig te worden gecontroleerd, voornamelijk na het starten en het stoppen van de behandeling met maribavir, en dient de dosis indien nodig te worden bijgesteld (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Maribavir remde *in vitro* bij klinisch relevante concentraties de P-gp-transporteur. In een klinische studie verhoogde de gelijktijdige toediening van maribavir en digoxine de plasmaconcentraties van digoxine (zie tabel 1). Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer maribavir en gevoelige P-gp-substraten (bijv. digoxine, dabigatran) gelijktijdig worden toegediend. De serum-digoxineconcentraties moeten worden gecontroleerd en de dosis digoxine moet mogelijk naar behoefte worden verlaagd (zie tabel 1).

Maribavir remde *in vitro* bij klinisch relevante concentraties de BCRP-transporteur. Daarom wordt bij de gelijktijdige behandeling van maribavir met gevoelige BCRP-substraten, zoals rosuvastatine, verwacht dat de blootstelling ervan toeneemt en dit tot bijwerkingen leidt.

Maribavir remt OAT3 *in vitro*. Daarom kunnen plasmaconcentraties van geneesmiddelen die door OAT3 worden getransporteerd, verhoogd zijn (bijv. ciprofloxacin, imipenem en cilastatine).

Maribavir remt MATE1 *in vitro*. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar waarbij gelijktijdige toediening van maribavir met gevoelige MATE1-substraten (bijv. metformine) mogelijk tot klinisch relevante interacties zou kunnen leiden.

Algemene informatie

Indien dosisaanpassingen van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn gedaan vanwege de behandeling met maribavir, moeten de doses opnieuw worden aangepast nadat de behandeling met maribavir is afgerond. In tabel 1 vindt u een lijst met vastgestelde of potentieel klinisch significante geneesmiddelinteracties. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken uitgevoerd met maribavir of zijn voorspelde geneesmiddelinteracties die zich kunnen voordoen met maribavir (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Tabel 1: Interacties en dosisaanbevelingen met andere geneesmiddelen.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Invloed op de geometrische gemiddelde verhouding (90%-BI) (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met maribavir
Maagzuurremmende middelen		
antacida (aluminium- en magnesiumhydroxide orale suspensie) (eenmalige dosis van 20 ml, eenmalige dosis maribavir van 100 mg)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
famotidine	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↔ maribavir	Geen aanpassing van de dosis vereist.
pantoprazol	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↔ maribavir	Geen aanpassing van de dosis vereist.
omeprazol	↔ maribavir ↑ plasma omeprazol/ 5-hydroxyomeprazol concentratieverhouding 1,71 (1,51; 1,92) 2 uur na de dosis (CYP2C19-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
Antiarritmica		
digoxine (eenmalige dosis van 0,5 mg, tweemaal daagse dosis maribavir van 400 mg)	↔ digoxine AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (P-gp-remming)	Wees voorzichtig wanneer maribavir en digoxine gelijktijdig worden toegediend. Controleer de serum-digoxineconcentraties. De dosis van gevoelige P-gp-substraten zoals digoxine moet mogelijk worden verlaagd wanneer maribavir gelijktijdig wordt toegediend.
Antibiotica		
claritromycine	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↑ maribavir (CYP3A-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
Anti-epileptica		
carbamazepine fenobarbital fenytoïne	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↓ maribavir (CYP3A-inductie)	Een aanpassing van de dosis maribavir naar tweemaal daags 1.200 mg wordt aanbevolen wanneer deze anti-epileptica gelijktijdig worden toegediend.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Invloed op de geometrische gemiddelde verhouding (90%-BI) (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met maribavir
Antimycotica		
ketoconazol (eenmalige dosis van 400 mg, eenmalige dosis maribavir van 400 mg)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (CYP3A- en P-gp-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
voriconazol (tweemaal daagse dosis van 200 mg, tweemaal daagse dosis maribavir van 400 mg)	Verwachting: ↑ maribavir (CYP3A-remming) ↔ voriconazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (CYP2C19-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
Antihypertensiva		
diltiazem	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↑ maribavir (CYP3A-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
Antimycobacteriële geneesmiddelen		
rifabutine	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↓ maribavir (CYP3A-inductie)	Gelijktijdige toediening van maribavir en rifabutine wordt niet aanbevolen vanwege het potentieel op een verminderde werkzaamheid van maribavir.
rifampicine (eenmaal daagse dosis van 600 mg, tweemaal daagse dosis maribavir van 400 mg)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{dal} 0,18 (0,14; 0,25) (CYP3A- en CYP1A2-inductie)	Gelijktijdige toediening van maribavir en rifampicine wordt niet aanbevolen vanwege het potentieel op een verminderde werkzaamheid van maribavir.
Antitussiva		
dextromethorfan (eenmalige dosis van 30 mg, tweemaal daagse dosis maribavir van 400 mg)	↔ dextrofan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (CYP2D6-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
CZS-stimulantia		
Plantaardige producten		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↓ maribavir (CYP3A-inductie)	Gelijktijdige toediening van maribavir en sint-janskruid wordt niet aanbevolen vanwege het potentieel op een verminderde werkzaamheid van maribavir.
Hiv-antivirismiddelen		
Non-nucleoside reversetranscriptaseremmers		
Efavirenz Etravirine Nevirapine	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↓ maribavir (CYP3A-inductie)	Een aanpassing van de dosis maribavir naar tweemaal daags 1.200 mg wordt aanbevolen wanneer deze non-nucleoside reversetranscriptaseremmers gelijktijdig worden toegediend.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Invloed op de geometrische gemiddelde verhouding (90%-BI) (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met maribavir
Nucleoside reversetranscriptaseremmers		
Tenofovirdisoproxil Tenofoviralfenamide Abacavir Lamivudine Emtricitabine	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↔ maribavir ↔ nucleoside reverse-transcriptaseremmers	Geen aanpassing van de dosis vereist.
Proteaseremmers		
met ritonavir versterkte proteaseremmers (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↑ maribavir (CYP3A-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
Integraseremmers		
dolutegravir	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Geen aanpassing van de dosis vereist.
HMG-CoA-reductaseremmers		
atorvastatine fluvastatine simvastatine	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↑ HMG-CoA-reductaseremmers (BCRP-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
rosuvastatine ^a	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↑ rosuvastatine (BCRP-remming)	De patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op rosuvastatine-gerelateerde voorvallen, voornamelijk op het optreden van myopathie en rabdomyolyse.
Immunosuppressiva		
ciclosporine ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↑ ciclosporine, everolimus, sirolimus (CYP3A/P-gp-remming)	Controleer het ciclosporine-, everolimus- en sirolimusgehalte regelmatig, voornamelijk na het starten en het stoppen van de behandeling met maribavir en pas de dosis indien nodig aan.
tacrolimus ^a	↑ tacrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{dal} 1,57 (1,41; 1,74) (CYP3A/P-gp-remming)	Controleer het tacrolimusgehalte regelmatig, voornamelijk na het starten en het stoppen van de behandeling met maribavir en pas de dosis indien nodig aan.
Orale anticoagulantia		
warfarine (eenmalige dosis van 10 mg, tweemaal daagse dosis maribavir van 400 mg)	↔ S-warfarine AUC 1,01 (0,95; 1,07) (CYP2C9-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.
Orale contraceptiva		
systemisch werkzame orale contraceptieve steroïden	Interactie niet onderzocht. Verwachting: ↔ orale contraceptieve steroïden (CYP3A-remming)	Geen aanpassing van de dosis vereist.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Invloed op de geometrische gemiddelde verhouding (90%-BI) (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met maribavir
Sedativa		
midazolam (eenmalige dosis van 0,075 mg/kg, tweemaal daagse dosis maribavir van 400 mg gedurende 7 dagen)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Geen aanpassing van de dosis vereist.

↑ = toename, ↓ = afname, ↔ = geen verandering

BI = betrouwbaarheidsinterval

*AUC_{0-∞} voor eenmalige dosis, AUC₀₋₁₂ voor tweemaal daagse dosis.

Let op: de tabel is niet volledig, maar bevat voorbeelden van klinisch relevante interacties.

^a Raadpleeg de respectievelijke voorschrijfinformatie.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van maribavir bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). LIVTENCITY wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Van maribavir wordt niet verwacht dat het de plasmaconcentraties van systemisch werkzame orale contraceptieve steroïden beïnvloedt (zie rubriek 4.5).

Borstvoeding

Het is niet bekend of maribavir of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met LIVTENCITY.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar de menselijke vruchtbaarheid bij gebruik van LIVTENCITY uitgevoerd. Er zijn geen invloeden op de vruchtbaarheid of reproductieprestatie waargenomen bij ratten in een gecombineerd vruchtbaarheids- en embryofotaal ontwikkelingsonderzoek. Er is echter een afname in de rechte lijnige snelheid van sperma geobserveerd bij doses van ≥ 100 mg/kg/dag (waarvan wordt geschat dat het < 1 maal de menselijke blootstelling bij de aanbevolen menselijke dosis [RHD] is). Er waren geen invloeden op de geslachtsorganen van mannetjes of vrouwtjes in niet-klinische onderzoeken bij ratten en apen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

LIVTENCITY heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen werden verzameld in de behandelingsfase en in de follow-up-fase tot en met week 20 in het fase 3-onderzoek (zie rubriek 5.1). De gemiddelde blootstelling (SD) aan LIVTENCITY was 48,6 (13,82) dagen en maximaal 60 dagen. De vaakst gemelde bijwerking, bij minimaal 10% van de

proefpersonen in de LIVTENCITY-groep, waren aantasting van smaak (46%), misselijkheid (21%), diarree (19%), braken (14%) en vermoeidheid (12%). De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen waren diarree (2%) en misselijkheid, gewichtsafname, vermoeidheid, een verhoogd immunosuppressivagehalte en braken (welke zich allen voordeden bij < 1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000) of zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 2: Vastgestelde bijwerkingen bij gebruik van LIVTENCITY

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Aantasting van smaak*
	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, braken
	Vaak	Pijn in de bovenbuik
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
	Vaak	Verminderde eetlust
Onderzoeken	Vaak	Toegenomen immunosuppressivagehalte*, gewichtsafname

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

Aantasting van smaak

Een aantasting van smaak (bestaande uit de gemelde voorkeurstermen ageusie, dysgeusie, hypogeusie en smaakaandoening) deed zich voor bij 46% van de patiënten die werden behandeld met LIVTENCITY. Deze voorvallen leidden zelden tot de stopzetting van het gebruik van LIVTENCITY (0,9%) en hielden, voor de meeste patiënten, op terwijl de patiënten de therapie vervolgden (37%) of binnen een mediaan van 7 dagen (Kaplan-Meier-schatting, 95%-BI: 4-8 dagen) na stopzetting van de behandeling.

Toename in plasmagehalten van immunosuppressiva

Een toename van het immunosuppressivagehalte (bestaande uit de voorkeurstermen toename van het immunosuppressivagehalte en toename van het geneesmiddelgehalte) deed zich voor bij 9% van de patiënten die met LIVTENCITY werden behandeld. LIVTENCITY heeft de potentie om de concentraties immunosuppressiva van het type CYP3A en/of P-gp-substraten met kleine therapeutische breedte (waaronder tacrolimus, ciclosporine, sirolimus en everolimus) te verhogen. (Zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht om alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het 303-onderzoek vond een accidentele overdosering met één extra dosis plaats bij 1 proefpersoon die met LIVTENCITY werd behandeld op dag 13 (totale dagelijkse dosis van 1.200 mg). Er zijn geen bijwerkingen gemeld.

In onderzoek 202 werden 40 proefpersonen tweemaal daags blootgesteld aan doses van 800 mg en werden 40 proefpersonen tweemaal daags blootgesteld aan 1.200 mg gedurende gemiddeld circa 90 dagen. In onderzoek 203 werden 40 proefpersonen tweemaal daags blootgesteld aan doses van 800 mg en werden 39 proefpersonen tweemaal daags blootgesteld aan 1.200 mg gedurende maximaal 177 dagen. Er waren geen aanzienlijke verschillen in het veiligheidsprofiel in elk onderzoek ten opzichte van de groep die tweemaal daags 400 mg innam in het 303-onderzoek, waarbij proefpersonen gedurende maximaal 60 dagen maribavir innamen.

Er is geen specifiek antidotum voor maribavir bekend. In geval van een overdosering wordt aanbevolen om de patiënt te controleren op bijwerkingen en om een juiste symptomatische behandeling in te stellen. Vanwege de hoge plasma-proteïnebinding van maribavir is het onwaarschijnlijk dat dialyse de plasmaconcentraties van maribavir significant verlaagt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirismiddelen voor systemisch gebruik, direct werkzame antivirismiddelen, ATC-code: J05AX10.

Werkingsmechanisme

Maribavir is een competitieve remmer van het UL97-proteïnekinase. UL97-remming treedt op in de virale DNA-replicatiefase, waarbij UL97-serine/threonine-kinase wordt geremd door competitieve remming van de binding van ATP aan de kinase-ATP-bindingsplaats zonder de maturatie van concatameren te beïnvloeden. Als gevolg wordt het fosfotransferase geblokkeerd dat verantwoordelijk is voor CMV-DNA-replicatie en -maturatie, CMV-DNA-inkapseling en CMV-DNA-egressie.

Antivirale activiteit

Maribavir remde de humane CMV-replicatie in testen die verminderde virusopbrengst, DNA-hybridisatie en plaque-reductie nagaan in de humane long-fibroblastcellijn (MRC-5), humane embryonale niercellen (HEK) en humane voorhuid-fibroblastcellen (MRHF). De EC₅₀-waarden bevonden zich tussen 0,03 en 2,2 µM afhankelijk van de cellijn en het assay-eindpunt. De antivirale activiteit van de celcultuur van maribavir ten opzichte van klinische CMV-isolaten werd ook geëvalueerd. De mediane EC₅₀-waarden waren 0,1 µM (n=10, bereik 0,03-0,13 µM) en 0,28 µM (n=10, bereik 0,12-0,56 µM) bij gebruik van respectievelijk DNA-hybridisatie en plaque-reductieassays. Er werden geen significante verschillen in EC₅₀-waarden vastgesteld binnen de vier humane CMV-glycoproteïne-B-genotypen (N = 2, 1, 4 en 1 voor gB1, gB2, gB3 en gB4, respectievelijk).

Gecombineerde antivirale activiteit

Toen maribavir *in vitro* werd getest in combinatie met andere antivirale stoffen, werd een sterk antagonisme waargenomen met ganciclovir.

Er werd geen antagonisme waargenomen in combinatie met cidofovir, foscarnet en letermovir.

Virale resistentie

In celcultuur

Maribavir heeft geen effect op het UL54-gecodeerde DNA-polymerase dat, wanneer er bepaalde mutaties optreden, resistentie veroorzaakt tegen ganciclovir/valganciclovir, foscarnet en/of cidofovir. Mutaties die resistentie tegen maribavir veroorzaken, werden vastgesteld op gen UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L en Y617del.

Deze mutaties veroorzaken een resistentie die varieert tussen een 3,5-voudige en > 200-voudige toename van de EC₅₀-waarden. UL27-genvarianten (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC en 301-311del) veroorzaakten slechts een geringe maribavir-resistentie (< 5-voudige toename van EC₅₀), terwijl L335P een hoge maribavir-resistentie veroorzaakte.

In klinische onderzoeken

In fase 2-onderzoek 202 en 203, waarin maribavir werd geëvalueerd bij 279 ontvangers van HSCT of SOT, toonden pUL97-genotyperingsgegevens na behandeling bij 23 van de 29 patiënten, die in eerste instantie viremieklaring bereikten en die later opnieuw CMV-infectie kregen, terwijl zij maribavir gebruikten, 17 patiënten aan met de mutaties T409M of H411Y en 6 patiënten met de mutatie C480F. Van de 25 patiënten die geen respons bereikten na de > 14 dagen durende therapie met maribavir, hadden 9 de mutaties T409M of H411Y en 5 patiënten de mutatie C480F. Op 39 patiënten in onderzoek 202 en op 43 patiënten in onderzoek 203 werd aanvullende pUL27-genotypering uitgevoerd. De enige aminozuursubstitutie geassocieerd met resistentie in pUL27 die niet gedetecteerd werd bij de baseline was G344D. Fenotypische analyse van de recombinanten pUL27 en pUL97 toonde aan dat pUL97-mutaties T409M, H411Y en C480F respectievelijk een 78-voudige, 15-voudige en 224-voudige toename in maribavir EC₅₀ veroorzaakten ten opzichte van de wildtype-stam, terwijl de pUL27-mutatie G344D geen verschil in maribavir EC₅₀ vertoonde in vergelijking met de wildtype-stam.

In fase 3-onderzoek 303 waarbij maribavir werd geëvalueerd bij patiënten met fenotypische resistentie tegen valganciclovir/ganciclovir, werd een DNA-sequentieanalyse op de gehele coderingsgebieden van pUL97 en pUL27 uitgevoerd op 134 “paired sequences” van patiënten die met maribavir werden behandeld. De pUL97-substituties F342Y (4,5-voudig), T409M (78-voudig), H411L/N/Y (respectievelijk 69-, 9- en 12-voudig) en/of C480F (224-voudig), die voortkwamen uit de behandeling, werden bij 60 proefpersonen vastgesteld en werden geassocieerd met non-respons (bij 47 proefpersonen mislukte de behandeling en 13 proefpersonen hadden een terugval). Eén proefpersoon met de pUL27 L193F-substitutie (2,6-voudige verminderde vatbaarheid voor maribavir) op de baseline heeft het primaire eindpunt niet bereikt. Daarnaast waren er de volgende meervoudige mutaties die werden geassocieerd met non-respons op de behandeling: F342Y+T409M+H411N (78-voudig), C480F+H411L+H411Y (224-voudig), F342Y+H411Y (56-voudig), T409M+C480F (224-voudig), H411Y+C480F (224-voudig), H411N+C480F (224-voudig) en T409M+H411Y (78-voudig).

Kruisresistentie

Er is kruisresistentie vastgesteld tussen maribavir en ganciclovir/valganciclovir (VGCV/GCV) in celculturen en in klinische onderzoeken. In fase 3-onderzoek 303 had een totaal van 46 patiënten in de maribavir-arm behandelingsgerelateerde resistentie-geassocieerde substituties (RAS, *Resistance Associated Substitutions*) voor de onderzoeker toegewezen behandeling (IAT, *Investigator Assigned Treatment*). Van deze patiënten hadden er 24 behandelingsgerelateerde C480F of de F342Y RAS, die beide kruisresistent zijn tegen zowel ganciclovir/valganciclovir als maribavir. Van deze 24 patiënten bereikte er 1 (4%) het primaire eindpunt. In totaal bereikten slechts 9 van deze 46 patiënten het primaire eindpunt. Met VGCV/GCV resistentie gepaard gaande substituties F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L en Y617del van pUL97 verminderen de vatbaarheid voor maribavir > 4,5-voudig. Overige VGCV/GCV-resistentieroutes zijn niet geëvalueerd voor kruisresistentie tegen maribavir. pUL54-DNA-polymerasesubstituties die resistentie tegen VGCV/GCV, cidofovir of foscarnet veroorzaken, bleven vatbaar voor maribavir.

De pUL97 F342Y- en C480F-substituties zijn resistentie-geassocieerde substituties die voortvloeien uit de behandeling met maribavir die > 1,5-voudige verminderde vatbaarheid voor VGCV/GCV veroorzaken: een reductie die in verband wordt gebracht met fenotypische weerstand tegen VGCV/GCV. De klinische significantie van deze kruisresistentie tegen VGCV/GCV voor deze substituties is niet vastgesteld. Maribavir-resistent virus bleef vatbaar voor cidofovir en foscarnet. Er zijn bovendien geen meldingen van maribavir-resistentie-geassocieerde substituties van pUL27 die

zijn geëvalueerd voor kruisresistentie met VGCV/GCV, cidofovir of foscarnet. Vanwege het gebrek aan resistentie-geassocieerde substituties voor deze geneesmiddelen die van toepassing zijn op pUL27, wordt er geen kruisresistentie verwacht voor pUL27-maribavir-substituties.

Klinische werkzaamheid

Een multicentrische, gerandomiseerde, open-label, actief-gecontroleerde fase 3-superioriteitsstudie (studie SHP620-303) beoordeelde de werkzaamheid en veiligheid van de LIVTENCITY-behandeling ten opzichte van een door onderzoeker toegewezen behandeling (IAT) bij 352 HSCT- en SOT-patiënten met CMV-infecties die refractair (met of zonder bevestigde resistentie tegen 1 of meer anti-CMV-middelen) waren voor de behandeling met ganciclovir, valganciclovir, foscarnet of cidofovir. Een refractaire CMV-infectie werd gedefinieerd als een gedocumenteerd falen om een $> 1 \log_{10}$ afname in het CMV-DNA-gehalte in volbloed of plasma te bereiken na een 14-daagse of langere behandelingsperiode met intraveneuze ganciclovir/orale valganciclovir, intraveneuze foscarnet of intraveneuze cidofovir. Deze definitie werd toegepast op de huidige CMV-infectie en het meest recent toegediende anti-CMV-middel.

Patiënten werden gestratificeerd op basis van het type transplantatie (HSCT of SOT) en de CMV-DNA-gehalten bij screening en vervolgens gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor het krijgen van tweemaal daags 400 mg LIVTENCITY of IAT (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet of cidofovir) gedurende een behandelingsperiode van 8 weken en een follow-up-fase van 12 weken.

De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 53 jaar en de meeste proefpersonen waren mannelijk (61%), blank (76%) en niet van Spaanse of Latijns-Amerikaanse (83%) afkomst, met vergelijkbare verdelingen in de twee behandelarmen. De baselinekenmerken van de aandoening zijn vermeld in tabel 3 hieronder.

Tabel 3: Overzicht van de baselinekenmerken van de aandoening bij de populatie opgenomen in onderzoek 303

Kenmerk^a	IAT (N=117)	LIVTENCITY tweemaal daags 400 mg (N=235)
IAT-behandeling voorafgaand aan randomisatie, n (%)^b		
Ganciclovir/valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT-behandeling na randomisatie, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	n.v.t.
Ganciclovir/valganciclovir	56 (48)	n.v.t.
Cidofovir	6 (5)	n.v.t.
Foscarnet+ Ganciclovir/Valganciclovir	7 (6)	n.v.t.
Type transplantatie, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Nier ^d	32 (46)	74 (52)
Long ^d	22 (32)	40 (28)
Hart ^d	9 (13)	14 (10)
Meerdere ^d	5 (7)	5 (4)
Lever ^d	1 (1)	6 (4)
Alvleesklier ^d	0	2 (1)
Darm ^d	0	1 (1)
Categorie CMV-DNA-gehalten zoals gemeld door het centraal laboratorium, n (%)^e		
Hoog	7 (6)	14 (6)
Gemiddeld	25 (21)	68 (29)
Laag	85 (73)	153 (65)
Symptomatische CMV-infectie bij baseline^f		
Nee	109 (93)	214 (91)
Ja ^f	8 (7)	21 (9)
CMV-syndroom (alleen SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Weefselinvasieve ziekte, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonucleïnezuur, HSCT=hematopoëtische stamceltransplantatie, IAT=door onderzoeker toegewezen anti-CMV-behandeling, max=maximum, min=minimum, N=aantal patiënten, SOT=solide-organtransplantatie.

^a De baseline werd gedefinieerd als de laatste waarde op of vóór de datum van de eerste dosis van de in het onderzoek toegewezen behandeling of de datum van randomisatie voor patiënten die geen in het onderzoek toegewezen behandeling ontvingen.

^b De percentages zijn gebaseerd op het aantal proefpersonen in de gerandomiseerde set in elke kolom. Meest recente anti-CMV-middel, gebruikt om refractaire eligibiliteitscriteria te bevestigen.

^c Het meest recente transplantaat.

^d De percentages zijn gebaseerd op het aantal patiënten binnen de categorie.

^e De virale last werd voor analyse door de plasma-CMV-DNA-qPCR-resultaten bij baseline van het centrale specialiteitslaboratorium gedefinieerd als hoog (≥ 91.000 IE/ml), gemiddeld (≥ 9.100 en < 91.000 IE/ml) en laag (< 9.100 IE/ml).

^f Bevestigd door Endpoint Adjudication Committee (EAC).

^g Patiënten konden aan CMV-syndroom en weefselinvasieve ziekte lijden.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een bevestigde CMV-viremiëklaring (concentratie van plasma-CMV-DNA onder de laagste kwantificatiegrens [$< \text{LLOQ}$ (*lower limit of quantification*); d.w.z. < 137 IE/ml] op week 8, ongeacht of een van de tijdens het onderzoek toegewezen behandelingen werd stopgezet voor het einde van de geplande 8 weken therapie. Het voornaamste secundaire eindpunt was CMV-viremiëklaring en de controle over de CMV-infectie-symptomen op

week 8 waarbij dit effect van de behandeling in stand werd gehouden tot en met onderzoekswEEK 16. De controle over de CMV-infectiesymptomen werd gedefinieerd als het verdwijnen van, of de verbetering van, weefselinvasieve aandoening of CMV-syndroom voor symptomatische patiënten bij baseline of geen nieuwe symptomen voor patiënten die asymptomatisch waren bij baseline.

Voor het primaire eindpunt was LIVTENCITY superieur aan IAT (respectievelijk 56% t.o.v. 24%, $p < 0,001$). Voor het voornaamste secundaire eindpunt bereikte respectievelijk 19% t.o.v. 10% zowel CMV-viremieklaring als controle over de CMV-infectie-symptomen in de LIVTENCITY- en IAT-groep ($p=0,013$) (zie tabel 4).

Tabel 4: Analyse van primair en secundair werkzaamheidseindpunt (gerandomiseerde set) in onderzoek 303

	IAT (N=117) n (%)	LIVTENCITY tweemaal daags 400 mg (N=235) n (%)
Primair eindpunt: respons op CMV-viremieklaring op week 8		
Algemeen		
Responders	28 (24)	131 (56)
Bijgesteld verschil in de verhouding van responders (95%-BI) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-waarde: bijgesteld ^a		< 0,001
Voornaamste secundaire eindpunt: bereiken van CMV-viremieklaring en de controle over de CMV-infectie-symptomen^b op week 8 en in stand gehouden tot week 16^b		
Algemeen		
Responders	12 (10)	44 (19)
Bijgesteld verschil in de verhouding van responders (95%-BI) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-waarde: bijgesteld ^a		0,013

BI=betrouwbaarheidsinterval; CMV=cytomegalovirus; HSCT=hematopoëtische stamceltransplantatie; IAT=door onderzoeker toegewezen anti-CMV-behandeling; N=aantal patiënten; SOT=solide-organtransplantatie.

^a De Cochran-Mantel-Haenszel-benadering voor het gewogen gemiddelde werd gebruikt voor het bijgestelde verschil in verhouding (maribavir-IAT), het bijbehorende 95%-BI en de p-waarde na aanpassing voor het type transplantatie en de concentratie van plasma-CMV-DNA bij baseline.

^b Controle over de CMV-infectie-symptomen werd gedefinieerd als het verdwijnen van of de verbetering van weefselinvasieve aandoening of CMV-syndroom voor symptomatische patiënten bij baseline of geen nieuwe symptomen voor patiënten die asymptomatisch waren bij baseline.

Het behandelingseffect was consistent voor alle transplantaattypen, leeftijdsgroepen en de aanwezigheid van CMV-syndroom/ziekte bij baseline. LIVTENCITY was echter minder effectief bij proefpersonen met verhoogd CMV-DNA-gehalte (≥ 50.000 IE/ml) en bij patiënten zonder genotypische resistentie (zie tabel 5).

Tabel 5: Percentage responders per subgroep in studie 303

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg tweemaal daags (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Transplantaattype				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
CMV-DNA-viruslast bij baseline				
Laag	21/85	25	95/153	62
Matig/hoog	7/32	22	36/82	44
Genotypische resistentie tegen andere anti-CMV-middelen				
Ja	15/70	21	76/121	63
Nee	10/33	30	42/96	44
CMV-syndroom/ziekte bij baseline				
Ja	1/8	13	10/21	48
Nee	27/109	25	121/214	57
Leeftijdsgroep				
18 tot 44 jaar	8/32	25	28/55	51
45 tot 64 jaar	19/69	28	71/126	56
≥ 65 jaar	1/16	6	32/54	59

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonucleïnezuur, HSCT=hematopoëtische stamceltransplantatie, SOT=solide-organtransplantatie

Recidief

Het secundaire eindpunt recidief van CMV-viremie werd gemeld bij 57% van de met maribavir behandelde patiënten en bij 34% van de met IAT behandelde patiënten. Van deze patiënten had 18% in de maribavir-groep recidief van CMV-viremie tijdens de behandeling vergeleken met 12% in de IAT-groep. Recidief van CMV-viremie tijdens de follow-up werd gezien bij 39% van de patiënten in de maribavir-groep en bij 22% van de patiënten in de IAT-groep.

Algemene sterfte: Sterfte door alle oorzaken werd gedurende de gehele onderzoeksperiode beoordeeld. Een vergelijkbaar percentage proefpersonen in elke behandelingsgroep overleed tijdens het onderzoek (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met LIVTENCITY in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van infectie met het cytomegalovirus (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacologische activiteit van maribavir is toe te schrijven aan het oorspronkelijke geneesmiddel. De farmacokinetische (PK) eigenschappen van maribavir zijn vastgesteld na orale toediening bij gezonde proefpersonen en getransplanteerde patiënten. De blootstelling aan maribavir steeg ongeveer evenredig met de dosis. Bij gezonde proefpersonen waren de geometrische gemiddelde steady-state AUC_{0-t_r}, C_{max}- en C_{dal}-waarden respectievelijk 101 µg*h/ml, 16,4 µg/ml en 2,89 µg/ml na tweemaal daagse orale doses maribavir van 400 mg.

Voor getransplanteerde patiënten wordt de steady-state blootstelling aan maribavir na orale toediening van tweemaal daags 400 mg hieronder vermeld, gebaseerd op een farmacokinetische analyse van de populatie. De steady-state werd in 2 dagen bereikt met een accumulatieverhouding van 1,47 voor AUC en 1,37 voor C_{max}. De variabiliteit bij dezelfde proefpersoon (< 22%) en de variabiliteit tussen de proefpersonen (< 37%) in PK-parameters voor maribavir zijn laag tot gematigd.

Tabel 6: Farmacokinetische eigenschappen van maribavir bij getransplanteerde patiënten op basis van een farmacokinetische analyse van de populatie

Parameter-GG (% VC)	AUC _{0-tau} µg*h/ml	C _{max} µg/ml	C _{dal} µg/ml
Maribavir, tweemaal daags 400 mg	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
GG: geometrisch gemiddelde, % VC: geometrische variatie-coëfficiënt			

Absorptie

Maribavir werd snel opgenomen, met piek-plasmaconcentraties binnen 1,0 tot 3,0 uur na dosering. De blootstelling aan maribavir wordt niet beïnvloed door de tablet te vermalen, door de vermaalde tablet door nasogastrische (NG)/orogastrische sondes toe te dienen of door tegelijkertijd protonpompremmers (PPI's), histamine-H₂-receptorantagonisten (H₂-blokkers) of antacida toe te dienen.

Invloed van voedsel

Bij gezonde proefpersonen leidde de orale toediening van één dosis van 400 mg maribavir tijdens een maaltijd met een hoog vet- en caloriegehalte tot geen wijziging van de algehele blootstelling (AUC) en tot een afname van 28% in de C_{max} van maribavir, wat niet beschouwd werd als klinisch relevant.

Distributie

Op basis van farmacokinetische analyses van de populatie wordt het schijnbare steady-state distributievolume geschat op 24,9 l.

De *in vitro* binding van maribavir aan menselijke plasmaproteïnen was 98,0% binnen het concentratiebereik van 0,05-200 µg/ml. De *ex-vivo* proteïnebinding van maribavir (98,5%-99,0%) was consistent met *in vitro* gegevens, waarbij geen ogenschijnlijk verschil werd waargenomen tussen gezonde proefpersonen, proefpersonen met een lever- (gematigd) of nieraandoening (licht, gematigd of ernstig), patiënten met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of getransplanteerde patiënten.

Maribavir kan de menselijke bloed-hersenbarrière passeren, maar er wordt aangenomen dat de CZS-penetratie laag is ten opzichte van de plasmaconcentraties (zie rubriek 4.4 en 5.3).

In vitro gegevens wijzen erop dat maribavir een substraat is van de transporteurs P-glycoproteïne (P-gp), borstkanker-resistent proteïne (BCRP) en organische-kation-transporteur 1 (OCT1). Veranderingen in maribavir-plasmaconcentraties vanwege remming van P-gp/BCRP/OCT1 waren niet klinisch relevant.

Biotransformatie

Maribavir wordt voornamelijk afgebroken door levermetabolisme via CYP3A4 (primaire metabolische route, de gemetaboliseerde fractie wordt geschat op minimaal 35%), met een secundaire bijdrage van CYP1A2 (de gemetaboliseerde fractie wordt geschat op maximaal 25%). De belangrijkste metaboliet van maribavir wordt gevormd door N-dealkylering van het isopropylgedeelte en wordt als farmacologisch inactief beschouwd. De metabolische verhouding voor deze belangrijke metaboliet in plasma was 0,15-0,20. Meerdere UGT-enzymen, met name UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 en mogelijk UGT1A9, zijn betrokken bij de glucuronidering van maribavir bij mensen. De bijdrage van glucuronidering voor de algehele klaring van maribavir blijkt echter laag, op basis van *in vitro* gegevens.

Op basis van *in vitro* onderzoeken wordt het metabolisme van maribavir niet gemedieerd door CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 of UGT2B15.

Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd en orale klaring van maribavir zijn geschat op respectievelijk 4,3 uur en 2,67 l/uur bij getransplanteerde patiënten. Na orale toediening van één dosis [¹⁴C]-maribavir werd ongeveer 61% en 14% van de radioactiviteit teruggevonden in respectievelijk urine en feces, voornamelijk als de belangrijkste en inactieve metaboliet. De urinaire uitscheiding van onveranderde maribavir is minimaal.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Er werd geen klinisch significante invloed vastgesteld van een lichte, gematigde of ernstige nierfunctiestoornis (gemeten creatinineklaring tussen 12 en 70 ml/min) op de totale PK-parameters voor maribavir na één dosis maribavir van 400 mg. Het verschil in PK-parameters voor maribavir tussen proefpersonen met een lichte/gematigde of ernstige nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie was < 9%. Aangezien maribavir zich sterk bindt aan plasmaproteïnen is het onwaarschijnlijk dat maribavir significant wordt verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Leverfunctiestoornis

Er werd geen klinisch significante invloed vastgesteld van een gematigde leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score van 7-9) op de totale of ongebonden PK-parameters voor maribavir na één dosis maribavir van 200 mg. In vergelijking met de gezonde controle-proefpersonen waren AUC en C_{max} respectievelijk 26% en 35% hoger bij proefpersonen met een gematigde leverfunctiestoornis. Het is niet bekend of de blootstelling aan maribavir toeneemt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Leeftijd, geslacht, ras, etniciteit en gewicht

Leeftijd (18-79 jaar), geslacht, ras (Kaukasisch, Afrikaans, Aziatisch of anders), etniciteit (Spaanse/Latijns-Amerikaanse of niet-Spaanse/Latijns-Amerikaanse afkomst) en lichaamsgewicht (36 tot 141 kg) hadden geen klinisch significante invloed op de farmacokinetische eigenschappen van maribavir op basis van een PK-analyse van de populatie.

Typen transplantaties

De typen transplantaties (HSCT t.o.v. SOT) of tussen SOT-typen (lever, long, nier of hart) of de aanwezigheid van een gastro-intestinale (GI) graft-versus-hostziekte (GVHD) hebben geen klinisch significante invloed op de PK van maribavir.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemeen

Regeneratieve anemie en mucosale celhyperplasie in het darmkanaal, waargenomen met dehydratie, werd vastgesteld in ratten en apen, evenals klinische observaties van zachte tot vloeibare uitwerpselen en veranderingen in elektrolyten (alleen bij apen). Bij apen is een NOAEL (“no observed adverse effect level”) niet vastgesteld en was < 100 mg/kg/dag, wat ongeveer 0,25 maal de menselijke blootstelling is bij de aanbevolen menselijke dosis (RHD). Bij ratten was de NOAEL 25 mg/kg/dag, waarbij de blootstelling 0,05 en 0,1 maal de menselijke blootstelling waren aan de RHD in respectievelijk mannetjes en vrouwtjes.

Maribavir vertoonde *in vitro* geen fototoxiciteit. Daarom wordt het potentieel op fototoxiciteit in mensen als onwaarschijnlijk beschouwd.

Maribavir is in kleine concentraties aangetroffen in de plexus choroideus van ratten en in de hersenen en CSV van apen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Carcinogenese

Er werd geen carcinogeen potentieel waargenomen in ratten bij maximaal 100 mg/kg/dag, waarbij de blootstelling bij mannetjes en vrouwtjes respectievelijk 0,2 en 0,36 maal de menselijke blootstelling aan de RHD waren. Bij mannetjesmuizen is een twijfelachtige verhoging in het optreden van hemangioom, hemangiosarcoom en een combinatie van hemangioom/hemangiosarcoom in meerdere weefsels bij 150 mg/kg/dag van twijfelachtige relevantie wat betreft de vertaling ervan naar een menselijk risico, gezien het gebrek aan invloed bij vrouwtjesmuizen of bij ratten na 104 weken toediening, gebrek aan neoplastische proliferatieve invloeden in mannetjes- en vrouwtjesmuizen na 13 weken toediening, het negatieve genotoxiciteitspakket en het verschil in duur van toediening bij mensen. Er waren geen carcinogene observaties bij de volgende lagere dosis van 75 mg/kg/dag, wat ongeveer respectievelijk 0,35 en 0,25 maal in mannetjes en vrouwtjes de menselijke blootstelling bij de RHD is.

Mutagenese

Maribavir was niet mutageen in een bacteriële mutatie-assay, noch clastogeen in de micronucleus-assay van beenmerg. In lymfoom-assays bij muizen vertoonde maribavir een mutageen potentieel in afwezigheid van metabolische activatie en waren de resultaten twijfelachtig in aanwezigheid van metabolische activatie. Over het algemeen wijst de bewijskracht erop dat maribavir geen genotoxische potentie vertoont.

Reproductie

Vruchtbaarheid

In het gecombineerde vruchtbaarheids- en embryofetale ontwikkelingsonderzoek bij ratten zijn er geen invloeden van maribavir op de vruchtbaarheid vastgesteld. Bij mannetjesratten werd echter een afname in de rechte lijnige snelheid van sperma geobserveerd bij doses van ≥ 100 mg/kg/dag (waarvan wordt geschat dat dit minder is dan de menselijke blootstelling bij de RHD), maar dit heeft geen invloed op de vruchtbaarheid van mannetjes.

Prenatale en postnatale ontwikkeling

In een gecombineerd vruchtbaarheids- en embryofetale ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd maribavir niet teratogeen bevonden en werd er geen invloed op de embryofetale groei of ontwikkeling vastgesteld bij doses van maximaal 400 mg/kg/dag. Een afname in het aantal levensvatbare foetussen vanwege een toename in de vroegtijdige resorptie en verlies na implantatie werd waargenomen bij vrouwtjes bij alle geteste doses maribavir die ook maternaal toxisch waren. De laagste dosis kwam overeen met ongeveer de helft van de menselijke blootstelling bij de RHD. In het pre- en postnatale ontwikkelings-toxiciteitsonderzoek dat bij ratten werd uitgevoerd, werd een afname van de overleving van jongen vanwege een slechte maternale zorg en een verminderde toename van het lichaamsgewicht, die gepaard ging met een vertraging in ontwikkelingsmijlpalen (ontplooiing van de pinna, openen van de ogen en preputiale scheiding) vastgesteld bij doses maribavir van ≥ 150 mg/kg/dag. De postnatale ontwikkeling werd niet beïnvloed bij 50 mg/kg/dag. De vruchtbaarheid en het paringsgedrag van de F₁-generatie, en het vermogen van die generatie om de zwangerschap in stand te houden en levende jongen te baren, werd niet beïnvloed bij maximaal 400 mg/kg/dag.

Bij konijnen werd maribavir niet teratogeen bevonden bij doses van maximaal 100 mg/kg/dag (ongeveer 0,45 maal de menselijke blootstelling bij de RHD).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460(i))
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Macrogol (polyethyleenglycol) (E1521)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Briljantblauw FCF aluminium lak (EU) (E133)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met kindveilige dop.

Verpakkingen van 28, 56, of 112 (2 flessen van 56) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.