

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIVTENCITY 200 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 200 mg di maribavir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa blu, di forma ovale convessa di 15,5 mm, con impresso "SHP" su un lato e "620" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LIVTENCITY è indicato per il trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) o trapianto di organo solido (*solid organ transplant*, SOT).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con LIVTENCITY deve essere iniziata da un medico esperto nella gestione di pazienti che hanno subito un trapianto di organo solido o un trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Posologia

La dose raccomandata di LIVTENCITY è di 400 mg (due compresse da 200 mg) due volte al giorno, che corrisponde a una dose giornaliera di 800 mg per 8 settimane. Può essere necessario personalizzare la durata del trattamento sulla base delle caratteristiche cliniche di ciascun paziente.

Somministrazione concomitante con induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di LIVTENCITY con forti induttori del citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina o erba di San Giovanni non è raccomandata per via della possibilità di riduzione dell'efficacia di maribavir.

Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante di LIVTENCITY con altri induttori forti o moderati del CYP3A (ad es. carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e fenitoina), la dose di LIVTENCITY deve essere aumentata a 1 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Dose dimenticata

I pazienti devono essere informati che, nell'eventualità in cui dimentichino di assumere una dose di LIVTENCITY e debbano assumere la dose successiva entro le 3 ore seguenti, devono saltare la dose dimenticata e proseguire con il regolare programma di assunzione. I pazienti non devono assumere una dose doppia per compensare quella dimenticata o un dosaggio superiore a quello prescritto.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di LIVTENCITY per i pazienti con compromissione renale di grado lieve, moderato o severo. La somministrazione di LIVTENCITY in pazienti con nefropatia allo stadio terminale (*end stage renal disease*, ESRD), tra cui quelli in dialisi, non è stata studiata. Non si prevede che siano richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti in dialisi per via dell'elevato legame di maribavir con le proteine plasmatiche (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di LIVTENCITY per i pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) o moderata (classe Child-Pugh B). La somministrazione di LIVTENCITY in pazienti con compromissione epatica severa (Classe Child-Pugh C) non è stata studiata. Non è noto se l'esposizione a maribavir aumenterà significativamente nei pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, si consiglia cautela quando LIVTENCITY viene somministrato a pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di LIVTENCITY nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

LIVTENCITY è destinato esclusivamente all'uso orale e può essere assunto con o senza cibo. La compressa rivestita con film può essere assunta intera, frantumata oppure frantumata e attraverso un sondino nasogastrico od orogastrico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con ganciclovir o valganciclovir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mancanza di efficacia virologica durante il trattamento e recidiva post-trattamento

La mancanza di efficacia virologica può verificarsi durante e dopo il trattamento con LIVTENCITY. La recidiva durante il periodo post-trattamento si verifica generalmente entro 4-8 settimane dopo la sospensione del trattamento. Alcune sostituzioni di pUL97 associate alla resistenza a maribavir conferiscono resistenza crociata a ganciclovir e valganciclovir. Devono essere monitorati i livelli di DNA del CMV e devono essere indagate le mutazioni di resistenza nei pazienti che non rispondono al trattamento. Il trattamento deve essere interrotto se sono rilevate mutazioni di resistenza a maribavir.

Malattia da CMV con coinvolgimento del SNC

LIVTENCITY non è stato studiato in pazienti con infezione da CMV a carico del SNC. Sulla base di dati non clinici, si prevede che il passaggio nel SNC di maribavir sia basso rispetto ai livelli plasmatici (paragrafi 5.2 e 5.3). Pertanto, non si prevede che LIVTENCITY sia efficace nel trattamento delle infezioni da CMV del SNC (ad es. meningo-encefalite).

Impiego con immunosoppressori

LIVTENCITY può aumentare le concentrazioni di immunosoppressori che sono substrati del citocromo P450 (CYP)3A/P-gp con ristretti margini terapeutici (tra cui tacrolimus, ciclosporina, sirolimus ed everolimus). I livelli plasmatici di questi immunosoppressori devono essere monitorati frequentemente nel corso del trattamento con LIVTENCITY, soprattutto dopo l'inizio e dopo l'interruzione di LIVTENCITY, e le dosi devono essere aggiustate, se necessario (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 5.2).

Rischio di reazioni avverse o riduzione dell'effetto terapeutico a causa di interazioni farmacologiche

L'uso concomitante di LIVTENCITY e di alcuni medicinali può dar luogo a interazioni farmacologiche note o potenzialmente significative, alcune delle quali possono avere come conseguenza:

- possibili reazioni avverse clinicamente significative per via di una maggiore esposizione di medicinali concomitanti;
- riduzione dell'effetto terapeutico di LIVTENCITY.

Vedere la Tabella 1 per le misure per prevenire o gestire tali interazioni farmacologiche note o potenzialmente significative, tra cui le raccomandazioni posologiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su maribavir

Maribavir è metabolizzato principalmente dal CYP3A e si prevede che i medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A agiscano sulla clearance di maribavir (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione concomitante di maribavir e medicinali inibitori del CYP3A può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di maribavir (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non è necessario alcun aggiustamento della dose quando maribavir è somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A.

La somministrazione concomitante di induttori forti o moderati del CYP3A (quali rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, efavirenz ed erba di San Giovanni), si prevede riduca in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di maribavir che potrebbero comportare una diminuzione dell'efficacia. Pertanto, devono essere presi in considerazione medicinali alternativi senza potenziale di induzione del CYP3A. La somministrazione concomitante di maribavir con forti induttori del citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina o erba di San Giovanni non è raccomandata.

Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante di maribavir con altri induttori forti o moderati del CYP3A (ad es. carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e fenitoina), la dose di maribavir dovrebbe essere aumentata a 1 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetto di maribavir su altri medicinali

Maribavir è controindicato in associazione a valganciclovir/ganciclovir (vedere paragrafo 4.3). LIVTENCITY può antagonizzare l'effetto antivirale di ganciclovir e valganciclovir inibendo la serinatreonina chinasi del gene UL97 del CMV umano, necessaria per l'attivazione/fosforilazione di ganciclovir e valganciclovir (vedere paragrafi 4.3 e 5.1).

Alle concentrazioni terapeutiche non sono attese interazioni clinicamente rilevanti quando maribavir è somministrato in concomitanza con substrati di CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 e 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP); proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)/2K; trasportatori di anioni organici (OAT)1; trasportatori di cationi organici (OCT)1 e OCT2; polipeptide di trasporto di anioni organici (OATP)1B1 e OATP1B3 sulla base dei risultati *in vitro* e dell'interazione clinica (Tabella 1 e paragrafo 5.2).

Maribavir agisce come induttore dell'enzima CYP1A2 *in vitro*. Non ci sono dati clinici disponibili per escludere il rischio di interazione attraverso l'induzione del CYP1A2 *in vivo*. Pertanto, la somministrazione concomitante di maribavir e medicinali che sono substrati sensibili del CYP1A2 con una finestra terapeutica ristretta (es. tizanidina e teofillina) deve essere evitata a causa del rischio di mancanza di efficacia dei substrati del CYP1A2.

La somministrazione concomitante di maribavir ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus (vedere Tabella 1). Quando gli immunosoppressori tacrolimus, ciclosporina, everolimus o sirolimus sono somministrati in concomitanza a maribavir, i livelli degli immunosoppressori devono essere monitorati frequentemente nel corso del trattamento con maribavir, soprattutto dopo l'inizio e dopo l'interruzione di maribavir, e la dose aggiustata, quando necessario (vedere paragrafi 4.4 e Tabella 1).

Maribavir ha inibito il trasportatore della P-gp *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti. In uno studio clinico la somministrazione concomitante di maribavir ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di digossina (vedere Tabella 1). Pertanto, si deve prestare attenzione quando maribavir e substrati sensibili della P-gp (ad es. digossina, dabigatran) sono somministrati in concomitanza. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate e, all'occorrenza, potrebbe essere necessario ridurre la dose di digossina (vedere Tabella 1).

Maribavir ha inibito il trasportatore della BCRP *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti. Pertanto, si prevede che la somministrazione concomitante di maribavir con substrati sensibili della BCRP, come rosuvastatina, ne aumenti l'esposizione e provochi effetti indesiderati.

In vitro, maribavir inibisce OAT3, pertanto le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3 possono aumentare (ad es. ciprofloxacina, imipenem e cilastatina).

In vitro, maribavir inibisce MATE1. Non sono disponibili dati clinici sulla possibilità che la somministrazione concomitante di maribavir con substrati sensibili di MATE1 (ad es. metformina) porti potenzialmente a interazioni clinicamente rilevanti.

Informazioni generali

Se si effettuano aggiustamenti della dose di medicinali concomitanti per via del trattamento con maribavir, le dosi devono essere riadattate al termine del trattamento con maribavir. La Tabella 1 presenta un elenco di interazioni farmacologiche accertate o potenzialmente significative da un punto di vista clinico. Le interazioni farmacologiche descritte si basano su studi condotti con maribavir o sono interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con maribavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella 1. Interazioni e raccomandazioni posologiche con altri medicinali.

Medicinale per area terapeutica	Effetto sul rapporto delle medie geometriche (IC al 90%) (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con maribavir
Agenti di riduzione degli acidi		
antiacido (sospensione orale di idrossido di alluminio e magnesio) (dose singola da 20 mL, dose singola da 100 mg di maribavir)	↔ maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
famotidina	Interazione non studiata. Previsione: ↔ maribavir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
pantoprazolo	Interazione non studiata. Previsione: ↔ maribavir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
omeprazolo	↔ maribavir ↑ rapporto di concentrazione plasmatica di omeprazolo/5-idrossiomeprazolo 1,71 (1,51, 1,92) a 2 ore post-dose (Inibizione del CYP2C19)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetto sul rapporto delle medie geometriche (IC al 90%) (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con maribavir
Antiarritmici		
digossina (dose singola da 0,5 mg, maribavir 400 mg due volte al giorno)	↔ digossina AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (Inibizione della P-gp)	Prestare attenzione quando maribavir e digossina sono somministrati in concomitanza. Monitorare le concentrazioni sieriche di digossina. Potrebbe essere necessario ridurre la dose di substrati sensibili della P-gp, come digossina, in caso di somministrazione concomitante con maribavir.
Antibiotici		
claritromicina	Interazione non studiata. Previsione: ↑ maribavir (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Anticonvulsivanti		
carbamazepina fenobarbital fenitoina	Interazione non studiata. Previsione: ↓ maribavir (Induzione del CYP3A)	In caso di somministrazione concomitante con questi anticonvulsivanti, si raccomanda un aggiustamento della dose di maribavir a 1 200 mg due volte al giorno.
Antimicotici		
ketoconazolo (dose singola da 400 mg, dose singola da 400 mg di maribavir)	↑ maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (Inibizione del CYP3A e P-gp)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
voriconazolo (200 mg due volte al giorno, maribavir 400 mg due volte al giorno)	Previsione: ↑ maribavir (Inibizione del CYP3A) ↔ voriconazolo AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (Inibizione del CYP2C19)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Antipertensivi		
diltiazem	Interazione non studiata. Previsione: ↑ maribavir (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Antimicobatterici		
rifabutina	Interazione non studiata. Previsione: ↓ maribavir (Induzione del CYP3A)	La somministrazione concomitante di maribavir e rifabutina non è raccomandata per via della possibile diminuzione dell'efficacia di maribavir.
rifampicina (600 mg una volta al giorno, maribavir 400 mg due volte al giorno)	↓ maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14; 0,25) (Induzione di CYP3A e CYP1A2)	La somministrazione concomitante di maribavir e rifampicina non è raccomandata per via della possibile diminuzione dell'efficacia di maribavir.

Medicinale per area terapeutica	Effetto sul rapporto delle medie geometriche (IC al 90%) (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con maribavir
Sedativi della tosse		
destrometorfano (dose singola da 30 mg, maribavir 400 mg due volte al giorno)	↔ destrorfano AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (Inibizione del CYP2D6)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Stimolanti del SNC		
Prodotti erboristici		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata. Previsione: ↓ maribavir (Induzione del CYP3A)	La somministrazione concomitante di maribavir ed erba di San Giovanni non è raccomandata per via della possibile diminuzione dell'efficacia di maribavir.
Agenti antivirali anti-HIV		
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa		
Efavirenz Etravirina Nevirapina	Interazione non studiata. Previsione: ↓ maribavir (Induzione del CYP3A)	In caso di somministrazione concomitante con questi inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, si raccomanda un aggiustamento della dose di maribavir a 1 200 mg due volte al giorno.
Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa		
Tenofovir disoproxil Tenofovir alafenamide Abacavir Lamivudina Emtricitabina	Interazione non studiata. Previsione: ↔ maribavir ↔ inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori della proteasi		
inibitori della proteasi potenziati con ritonavir (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interazione non studiata. Previsione: ↑ maribavir (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori dell'attività di strand transfer dell'integrasi		
dolutegravir	Interazione non studiata. Previsione: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori della HMG-CoA reduttasi		
atorvastatina fluvastatina simvastatina	Interazione non studiata. Previsione: ↑ Inibitori della HMG-CoA reduttasi (inibizione della BCRP)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
rosuvastatina ^a	Interazione non studiata. Previsione: ↑ rosuvastatina (inibizione della BCRP)	Il paziente deve essere attentamente monitorato per gli eventi correlati a rosuvastatina, in particolare l'insorgenza di miopatia e rabdomiolisi.

Medicinale per area terapeutica	Effetto sul rapporto delle medie geometriche (IC al 90%) (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con maribavir
Immunosoppressori		
ciclosporina ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interazione non studiata. Previsione: ↑ ciclosporina, everolimus, sirolimus (Inibizione di CYP3A/P-gp)	Monitorare frequentemente i livelli di ciclosporina, everolimus e sirolimus, soprattutto dopo l'inizio e dopo l'interruzione di maribavir e aggiustare la dose al bisogno.
tacrolimus ^a	↑ tacrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41; 1,74) (Inibizione di CYP3A/P-gp)	Monitorare frequentemente i livelli di tacrolimus, soprattutto dopo l'inizio e dopo l'interruzione di maribavir e aggiustare la dose al bisogno.
Anticoagulanti orali		
warfarin (dose singola da 10 mg, maribavir 400 mg due volte al giorno)	↔ S-warfarin AUC 1,01 (0,95; 1,07) (Inibizione del CYP2C9)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Contraccettivi orali		
steroidi contraccettivi orali ad azione sistemica	Interazione non studiata. Previsione: ↔ steroidi contraccettivi orali (Inibizione del CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Sedativi		
midazolam (dose singola da 0,075 mg/kg, maribavir 400 mg due volte al giorno per 7 giorni)	↔ midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

↑ = aumento, ↓ = diminuzione, ↔ = nessuna variazione

IC = intervallo di confidenza

*AUC_{0-∞} per dose singola, AUC₀₋₁₂ per dose due volte al giorno.

Nota: la tabella non include tutti i dati, ma presenta esempi di interazioni clinicamente rilevanti.

^a Fare riferimento alle rispettive informazioni sulla prescrizione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di maribavir in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). LIVTENCITY non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Non si prevede che maribavir influisca sulle concentrazioni plasmatiche degli steroidi contraccettivi orali ad azione sistemica (vedere paragrafo 4.5).

Allattamento

Non è noto se maribavir o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con LIVTENCITY.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità nell'uomo con LIVTENCITY. In uno studio combinato di fertilità e sviluppo embriofetale nei ratti non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulla prestazione riproduttiva, tuttavia è stata osservata una diminuzione della velocità in linea retta degli spermatozoi a dosi ≥ 100 mg/kg/giorno (che è stimata essere < 1 volta l'esposizione umana alla dose umana raccomandata). In studi non clinici su ratti e scimmie, non sono stati segnalati effetti sugli organi riproduttivi né nei maschi né nelle femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

LIVTENCITY non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi sono stati raccolti in fase di trattamento e follow-up fino alla settimana 20 dello studio di Fase 3 (vedere paragrafo 5.1). L'esposizione media (DS) per LIVTENCITY è stata di 48,6 (13,82) giorni per un massimo di 60 giorni. Le reazioni avverse più comunemente riportate che si verificano almeno nel 10% dei soggetti nel gruppo LIVTENCITY sono state: disturbo del gusto (46%), nausea (21%), diarrea (19%), vomito (14%) e stanchezza (12%). Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate sono state diarrea (2%) e nausea, peso diminuito, stanchezza, livello del farmaco immunosoppressore aumentato e vomito (tutte $< 1\%$).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) o molto raro ($< 1/10\ 000$).

Tabella 2. Reazioni avverse identificate con LIVTENCITY

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disturbo del gusto*
	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, vomito
	Comune	Dolore addominale superiore
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
	Comune	Appetito ridotto
Esami diagnostici	Comune	Livello di farmaco immunosoppressivo aumentato*, peso diminuito

Descrizione di reazioni avverse selezionate*

Disturbo del gusto

Il disturbo del gusto (costituito dai termini preferiti riportati ageusia, disgeusia, ipogeusia e disturbo del gusto) si è verificato nel 46% dei pazienti trattati con LIVTENCITY. Questi eventi raramente hanno condotto all'interruzione di LIVTENCITY (0,9%) e, per la maggior parte dei pazienti, si sono risolti mentre i pazienti erano in terapia (37%) o entro una mediana di 7 giorni (stima di Kaplan-Meier, IC al 95%: 4-8 giorni) dopo l'interruzione del trattamento.

Aumento dei livelli plasmatici di immunosoppressori

L'aumento del livello di farmaco immunosoppressivo (costituito dai termini preferiti "livello del farmaco immunosoppressore aumentato" e "livello di farmaco aumentato") si è verificato nel 9% dei pazienti trattati con LIVTENCITY. LIVTENCITY può aumentare le concentrazioni di farmaci immunosoppressivi che sono substrati del CYP3A e/o della P-gp con intervalli terapeutici ristretti (tra cui tacrolimus, ciclosporina, sirolimus ed everolimus) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Nello Studio 303, il giorno 13 si è verificato un sovradosaggio accidentale di una singola dose supplementare in 1 soggetto trattato con LIVTENCITY (dose giornaliera totale di 1 200 mg). Non sono state segnalate reazioni avverse.

Nello Studio 202, 40 soggetti sono stati esposti a dosi di 800 mg due volte al giorno e 40 soggetti sono stati esposti a 1 200 mg due volte al giorno per una media di circa 90 giorni. Nello Studio 203, 40 soggetti sono stati esposti a dosi di 800 mg due volte al giorno e 39 soggetti sono stati esposti a 1 200 mg due volte al giorno per un massimo di 177 giorni. Non sono state registrate differenze rilevanti nel profilo di sicurezza in nessuno degli studi rispetto al gruppo 400 mg due volte al giorno nello Studio 303 in cui i soggetti hanno ricevuto maribavir per un massimo di 60 giorni.

Non è noto un antidoto specifico per maribavir. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per la comparsa di reazioni avverse e di istituire un trattamento sintomatico appropriato. Per via dell'elevato legame di maribavir con le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi riduca significativamente le concentrazioni plasmatiche di maribavir.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AX10.

Meccanismo d'azione

Maribavir è un inibitore competitivo della protein chinasi del gene UL97. L'inibizione di UL97 si verifica nella fase di replicazione del DNA virale, attraverso l'inibizione della serina-treonina chinasi del gene UL97 tramite l'inibizione, in maniera competitiva, del legame dell'ATP al sito di legame dell'ATP della chinasi, senza compromettere il processo di maturazione del concatenamento, abolendo la fosfotransferasi e inibendo la replicazione e la maturazione del DNA del CMV, l'incapsidazione del DNA del CMV e l'ingresso nucleare del DNA del CMV.

Attività antivirale

Maribavir ha inibito la replicazione del CMV umano nei saggi di riduzione della resa del virus, ibridazione del DNA e riduzione delle placche nelle cellule umane della linea cellulare di fibroblasti polmonari (MRC-5), nelle cellule renali embrionali umane (HEK) e fibroblastiche del prepuzio umano (MRHF). I valori di EC₅₀ variavano da 0,03 a 2,2 µM a seconda della linea cellulare e dell'endpoint

del saggio. L'attività antivirale della coltura cellulare di maribavir è stata valutata anche rispetto a isolati clinici di CMV. I valori mediani di EC₅₀ erano 0,1 µM (n=10, intervallo 0,03-0,13 µM) e 0,28 µM (n=10, intervallo 0,12-0,56 µM), utilizzando rispettivamente i saggi di ibridazione del DNA e di riduzione delle placche. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nei valori di EC₅₀ tra i quattro genotipi della glicoproteina B del CMV umano (N = 2, 1, 4 e 1 rispettivamente per gB1, gB2, gB3 e gB4).

Attività antivirale di associazione

Quando maribavir è stato testato *in vitro* in associazione con altri composti antivirali, è stato osservato un forte antagonismo con ganciclovir.

Non è stato osservato alcun antagonismo nell'associazione con cidofovir, foscarnet e letermovir.

Resistenza virale

In coltura cellulare

Maribavir non influenza la DNA polimerasi codificata per UL54 che, quando presenta determinate mutazioni, conferisce resistenza a ganciclovir/valganciclovir, foscarnet e/o cidofovir. Sono state identificate sul gene UL97 mutazioni che conferiscono resistenza a maribavir: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L e Y617del. Tali mutazioni conferiscono una resistenza che varia da 3,5 volte a un aumento > 200 volte i valori di EC₅₀. Le varianti del gene UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC e 301311del) hanno conferito soltanto una lieve resistenza a maribavir (aumento < 5 volte EC₅₀), mentre L335P ha conferito un'elevata resistenza a maribavir.

Negli studi clinici

Nello Studio 202 di fase 2 e nello Studio 203 che hanno valutato maribavir in 279 pazienti che hanno ricevuto HSCT o SOT, i dati di genotipizzazione pUL97 post-trattamento di 23 dei 29 pazienti che inizialmente hanno raggiunto la clearance della viremia e successivamente hanno manifestato un'infezione ricorrente da CMV mentre assumevano maribavir, hanno mostrato che 17 pazienti presentavano mutazioni T409M o H411Y e 6 pazienti presentavano mutazione C480F. Tra i 25 pazienti che non hanno risposto alla terapia con maribavir > 14 giorni, 9 presentavano le mutazioni T409M o H411Y e 5 pazienti presentavano la mutazione C480F. Un'ulteriore genotipizzazione pUL27 è stata eseguita su 39 pazienti nello Studio 202 e 43 pazienti nello Studio 203. L'unica sostituzione amminoacidica associata alla resistenza in pUL27 che non è stata rilevata al basale era G344D. L'analisi fenotipica dei ricombinanti pUL27 e pUL97 ha mostrato che le mutazioni di pUL97 T409M, H411Y e C480F hanno conferito aumenti rispettivamente di 78, 15 e 224 volte della EC₅₀ di maribavir rispetto al ceppo *wild-type*, mentre la mutazione di pUL27 G344D non ha mostrato differenze nella EC₅₀ di maribavir rispetto al ceppo *wild-type*.

Nello Studio 303 di fase 3 che ha valutato maribavir in pazienti con resistenza fenotipica a valganciclovir/ganciclovir, l'analisi della sequenza del DNA delle intere regioni codificanti di pUL97 e pUL27 è stata eseguita su 134 sequenze accoppiate di pazienti trattati con maribavir. Le sostituzioni di pUL97 emerse durante il trattamento, F342Y (4,5 volte), T409M (78 volte), H411L/N/Y (rispettivamente 69, 9 e 12 volte) e/o C480F (224 volte), sono state riscontrate in 60 soggetti ed erano associate a una mancata risposta (47 soggetti erano fallimenti di trattamento e 13 soggetti erano pazienti con ricadute). Un soggetto con sostituzione di pUL27 L193F (ridotta sensibilità a maribavir di 2,6 volte) al basale non ha raggiunto l'endpoint primario. Inoltre, le seguenti mutazioni multiple erano associate alla mancata risposta al trattamento F342Y+T409M+H411N (78 volte), C480F+H411L+H411Y (224 volte), F342Y+H411Y (56 volte), T409M+C480F (224 volte) e H411Y+C480F (224 volte).

Resistenza crociata

In colture cellulari e studi clinici è stata osservata resistenza crociata tra maribavir e ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV). Nello Studio 303 di fase 3, un totale di 44 pazienti nel braccio maribavir presentava sostituzioni associate a resistenza emergente dal trattamento, nei confronti del trattamento assegnato dallo sperimentatore (IAT). Di questi, 24 hanno presentato le sostituzioni associate alla resistenza emergente dal trattamento C480F o F342Y, entrambe resistenti in modo crociato a ganciclovir/valganciclovir e maribavir. Di questi 24 pazienti, 1 (4%) ha raggiunto l'endpoint primario. Complessivamente, solo otto dei 44 pazienti hanno raggiunto l'endpoint primario.

Le sostituzioni di pUL97 associate alla resistenza a vGCV/GCV, F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L e Y617del, riducono la suscettibilità a maribavir > 4,5 volte. Altri meccanismi di resistenza a vGCV/GCV non sono stati valutati per la resistenza crociata a maribavir. Le sostituzioni della DNA polimerasi di pUL54 che conferiscono resistenza a vGCV/GCV, cidofovir o foscarnet sono rimaste suscettibili a maribavir.

Le sostituzioni di pUL97, F342Y e C480F, sono sostituzioni associate alla resistenza emergenti dal trattamento con maribavir che conferiscono una suscettibilità ridotta > 1,5 volte a vGCV/GCV, una riduzione che è associata alla resistenza fenotipica a vGCV/GCV. Il significato clinico di questa resistenza crociata a vGCV/GCV per queste sostituzioni non è stato determinato. Il virus resistente a maribavir è rimasto suscettibile a cidofovir e foscarnet. Inoltre, non sono state riferite sostituzioni di pUL27 associate alla resistenza a maribavir valutate per la resistenza crociata a vGCV/GCV, cidofovir o foscarnet. Data la mancanza di sostituzioni associate alla resistenza per questi medicinali che mappano a pUL27, non è prevista resistenza crociata per le sostituzioni di pUL27 di maribavir.

Efficacia clinica

Uno studio di superiorità di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato con principio attivo (Studio SHP620-303) ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con LIVTENCITY rispetto al trattamento assegnato dallo sperimentatore (IAT) in 352 pazienti che hanno ricevuto HSCT e SOT con infezione da CMV e refrattari al trattamento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir, tra cui infezioni da CMV con o senza resistenza confermata a 1 o più agenti anti-CMV. L'infezione refrattaria da CMV è stata definita come il mancato raggiungimento di una diminuzione > 1 log₁₀ del livello di DNA del CMV in sangue intero o plasma dopo un periodo di trattamento di almeno 14 giorni con ganciclovir per via endovenosa/valganciclovir per via orale, foscarnet per via endovenosa o cidofovir per via endovenosa. Questa definizione è stata applicata all'attuale infezione da CMV e all'agente anti-CMV somministrato più di recente.

I pazienti sono stati stratificati per tipo di trapianto (HSCT o SOT) e livelli di DNA del CMV allo screening e quindi randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere LIVTENCITY 400 mg due volte al giorno o IAT (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir) per un periodo di trattamento di 8 settimane e una fase di follow-up di 12 settimane.

I soggetti partecipanti alla sperimentazione avevano in media 53 anni e la maggior parte di loro era di sesso maschile (61%), bianco (76%) e non ispanico o latino (83%), con distribuzioni simili tra i due bracci di trattamento. Le caratteristiche della malattia al basale sono riassunte nella Tabella 3 di seguito.

Tabella 3. Riassunto delle caratteristiche della malattia al basale della popolazione nello Studio 303.

Caratteristica^a	IAT (N=117)	LIVTENCITY 400 mg due volte al giorno (N=235)
Trattamento con IAT prima della randomizzazione, n (%)^b		
Ganciclovir/Valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
Trattamento con IAT dopo randomizzazione, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	n/d
Ganciclovir/Valganciclovir	56 (48)	n/d
Cidofovir	6 (5)	n/d
Foscarnet+Ganciclovir/Valganciclovir	7 (6)	n/d
Tipo di trapianto, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Rene ^d	32 (46)	74 (52)
Polmone ^d	22 (32)	40 (28)
Cuore ^d	9 (13)	14 (10)
Multiplo ^d	5 (7)	5 (4)
Fegato ^d	1 (1)	6 (4)
Pancreas ^d	0	2 (1)
Intestino ^d	0	1 (1)
Categoria dei livelli di DNA del CMV come riportato dal laboratorio centrale, n (%)^e		
Alto	7 (6)	14 (6)
Intermedio	25 (21)	68 (29)
Basso	85 (73)	153 (65)
Infezione sintomatica da CMV al basale^f		
No	109 (93)	214 (91)
Sì ^f	8 (7)	21 (9)
Sindrome da CMV (solo SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Malattia invasiva tissutale, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV=citomegalovirus, DNA=acido desossiribonucleico, HSCT=trapianto di cellule staminali ematopoietiche, IAT=trattamento anti-CMV assegnato dallo sperimentatore, max=massimo, min=minimo, N=numero di pazienti, SOT=trapianto di organo solido.

^a Il basale è stato definito come l'ultimo valore alla data della prima dose del trattamento assegnato dallo studio o prima di tale data, oppure la data di randomizzazione per i pazienti che non hanno ricevuto il trattamento assegnato dallo studio.

^b Le percentuali si basano sul numero di soggetti nel gruppo randomizzato all'interno di ciascuna colonna. Agente anti-CMV più recente, utilizzato per confermare i criteri di eleggibilità di refrattarietà.

^c Il trapianto più recente.

^d Le percentuali si basano sul numero di pazienti all'interno della categoria.

^e La carica virale è stata definita ai fini dell'analisi in base ai risultati della qPCR plasmatica del DNA del CMV al basale del laboratorio centrale specializzato come alta ($\geq 91\ 000$ UI/mL), intermedia ($\geq 9\ 100$ e $< 91\ 000$ UI/mL) e bassa ($< 9\ 100$ UI/mL).

^f Confermato dall'Endpoint Adjudication Committee (EAC).

^g I pazienti potrebbero essere affetti dalla sindrome da CMV e da una malattia tissutale invasiva.

L'endpoint primario di efficacia era la clearance della viremia da CMV confermata (concentrazione plasmatica del DNA del CMV al di sotto del limite inferiore di quantificazione ($< \text{LLOQ}$; cioè < 137 UI/mL)) alla settimana 8, indipendentemente dal fatto che uno dei trattamenti assegnati allo Studio fosse interrotto prima della fine delle 8 settimane di terapia previste. L'endpoint secondario principale era la clearance della viremia da CMV e il controllo dei sintomi dell'infezione da CMV alla

settimana 8 con il mantenimento di questo effetto del trattamento fino alla settimana 16 dello Studio. Il controllo dei sintomi dell'infezione da CMV è stato definito come la risoluzione o il miglioramento della malattia tissutale invasiva o della sindrome da CMV per i pazienti sintomatici al basale oppure l'assenza di nuovi sintomi per i pazienti asintomatici al basale.

L'endpoint primario di LIVTENCITY era superiore a quello di IAT (rispettivamente 56% e 24%, $p < 0,001$). Per l'endpoint secondario principale, il 19% del gruppo LIVTENCITY ha manifestato sia la clearance della viremia da CMV sia il controllo dei sintomi dell'infezione da CMV rispetto al 10% del gruppo IAT ($p=0,013$) (vedere Tabella 4).

Tabella 4. Analisi dell'endpoint di efficacia primario e secondario principale (gruppo randomizzato) nello Studio 303

	IAT (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg due volte al giorno (N=235) n (%)
Endpoint primario: risposta alla clearance della viremia da CMV alla settimana 8		
Complessivamente		
Pazienti con risposta	28 (24)	131 (56)
Differenza aggiustata in proporzione dei pazienti con risposta (IC al 95%) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
valore p: aggiustato ^a		< 0,001
Endpoint secondario principale: raggiungimento della clearance della viremia da CMV e del controllo dei sintomi dell'infezione da CMV^b alla settimana 8, con mantenimento fino alla settimana 16^b		
Complessivamente		
Pazienti con risposta	12 (10)	44 (19)
Differenza aggiustata in proporzione dei pazienti con risposta (IC al 95%) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
valore p: aggiustato ^a		0,013

IC=intervallo di confidenza; CMV=citomegalovirus; HSCT=trapianto di cellule staminali ematopoietiche; IAT=trattamento anti-CMV assegnato dallo sperimentatore; N=numero di pazienti; SOT=trapianto di organo solido.

^a L'approccio della media ponderata di Cochran-Mantel-Haenszel è stato utilizzato per la differenza di proporzione aggiustata (maribavir-IAT), il corrispondente IC al 95% e il valore p dopo l'aggiustamento per il tipo di trapianto e la concentrazione plasmatica del DNA del CMV al basale.

^b Il controllo dei sintomi dell'infezione da CMV è stato definito come la risoluzione o il miglioramento della malattia tissutale invasiva o della sindrome da CMV per i pazienti sintomatici al basale oppure l'assenza di nuovi sintomi per i pazienti asintomatici al basale.

L'effetto del trattamento è stato coerente fra tipo di trapianto, fascia di età e presenza di sindrome/malattia da CMV al basale. Tuttavia, LIVTENCITY è risultato meno efficace contro soggetti con livelli aumentati di DNA del CMV ($\geq 50\,000$ UI/mL) e pazienti con assenza di resistenza genotipica (vedere Tabella 5).

Tabella 5. Percentuale di pazienti con risposta per sottogruppo nello Studio 303

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg due volte al giorno (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Tipo di trapianto				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Carica virale DNA CMV al basale				
Bassa	21/85	25	95/153	62
Intermedia/Alta	7/32	22	36/82	44
Resistenza genotipica ad altri agenti anti-CMV				
Sì	14/69	20	76/121	63
No	11/34	32	42/96	44
Sindrome/malattia da CMV al basale				
Sì	1/8	13	10/21	48
No	27/109	25	121/214	57
Fascia di età				
Da 18 a 44 anni	8/32	25	28/55	51
Da 45 a 64 anni	19/69	28	71/126	56
≥ 65 anni	1/16	6	32/54	59

CMV=citomegalovirus, DNA=acido deossiribonucleico, HSCT=trapianto di cellule staminali emopoietiche, SOT=trapianto di organo solido

Recidiva

L'endpoint secondario di recidiva della viremia da CMV è stato segnalato nel 57% dei pazienti trattati con maribavir e nel 34% dei pazienti trattati con IAT. Di questi, la recidiva della viremia da CMV si è verificata durante il periodo di trattamento nel 18% dei pazienti nel gruppo maribavir rispetto al 12% dei pazienti nel gruppo IAT. Le recidive della viremia da CMV durante il periodo di follow-up si sono verificate nel 39% dei pazienti nel gruppo maribavir e nel 22% dei pazienti nel gruppo IAT.

Mortalità complessiva: la mortalità per tutte le cause è stata valutata per l'intero periodo di studio. Una percentuale simile di soggetti in ciascun gruppo di trattamento è deceduta nel corso della sperimentazione (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con LIVTENCITY in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da citomegalovirus (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'attività farmacologica di maribavir dipende dal medicinale progenitore. La farmacocinetica di maribavir è stata caratterizzata dopo somministrazione orale in soggetti sani e in pazienti trapiantati. L'esposizione a maribavir è aumentata in maniera approssimativamente proporzionata alla dose. In soggetti sani, i valori della media geometrica di AUC_{0-t} , C_{max} e C_{trough} allo stato-stazionario erano rispettivamente pari a $101\ \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $16,4\ \mu\text{g/mL}$ e $2,89\ \mu\text{g/mL}$, dopo dosi orali di maribavir di 400 mg due volte al giorno.

Nei pazienti trapiantati, l'esposizione allo stato-stazionario di maribavir dopo la somministrazione orale di 400 mg due volte al giorno è riportata di seguito e si basa su un'analisi farmacocinetica di popolazione. Lo stato-stazionario è stato raggiunto in 2 giorni, con un tasso di accumulo di 1,47 per l'AUC e di 1,37 per C_{max}. La variabilità nei soggetti (< 22%) e la variabilità tra soggetti (< 37%) nei parametri farmacocinetici di maribavir varia da bassa a moderata.

Tabella 6. Proprietà farmacocinetiche di maribavir nei pazienti trapiantati sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione

Parametro MG (% CV)	AUC _{0-tau} µg*h/mL	C _{max} µg/mL	C _{trough} µg/mL
Maribavir 400 mg due volte al giorno	142 (48,5%)	20,1 (35,5%)	5,43 (85,9%)
MG: media geometrica, % CV: coefficiente geometrico di variazione			

Assorbimento

Maribavir è stato assorbito rapidamente con concentrazioni plasmatiche di picco che si sono verificate da 1,0 a 3,0 ore dopo la dose. L'esposizione a maribavir non è stata alterata dalla frantumazione della compressa, dalla somministrazione della compressa frantumata attraverso i sondini nasogastrici (NG)/orogastrici o dalla somministrazione concomitante con inibitori della pompa protonica (IPP), antagonisti del recettore H₂ dell'istamina (anti-H₂) o antiacidi.

Effetto del cibo

In soggetti sani, la somministrazione orale di una singola dose da 400 mg di maribavir con un pasto ricco di grassi e ad elevato contenuto calorico non ha avuto alcun impatto sull'esposizione complessiva (AUC) e ha comportato una riduzione del 28% di C_{max} di maribavir, che non è stata considerata clinicamente rilevante.

Distribuzione

Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione, si stima che il volume di distribuzione apparente allo stato-stazionario sia pari a 24,9 L.

Il legame *in vitro* di maribavir alle proteine plasmatiche umane era del 98,0% nell'intervallo di concentrazione di 0,05-200 µg/mL. Il legame proteico *ex vivo* di maribavir (98,5%-99,0%) era coerente con i dati *in vitro*, senza alcuna differenza apparente osservata tra soggetti sani, soggetti con compromissione epatica (moderata) o renale (lieve, moderata o severa), pazienti con virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o pazienti trapiantati.

Maribavir può attraversare la barriera emato-encefalica nell'uomo, ma si prevede che il passaggio nel SNC sia basso rispetto ai livelli plasmatici (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

I dati *in vitro* indicano che maribavir è un substrato dei trasportatori della glicoproteina P (P-gp), della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP, *breast cancer resistance protein*) e del trasportatore di cationi organici 1 (OCT1). Le variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di maribavir dovute all'inibizione di P-gp/BCRP/OCT1 non sono risultate clinicamente rilevanti.

Biotrasformazione

Maribavir viene eliminato principalmente dal metabolismo epatico tramite il CYP3A4 (via metabolica primaria, frazione metabolizzata stimata almeno al 35%), con contributo secondario dal CYP1A2 (frazione metabolizzata stimata non superiore al 25%). Il principale metabolita di maribavir è formato dalla N-dealchilazione della frazione isopropilica ed è considerato farmacologicamente inattivo. Il rapporto metabolico per questo metabolita principale nel plasma era di 0,15-0,20. Più enzimi UGT, vale a dire UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 ed eventualmente UGT1A9, sono coinvolti nella

glucuronidazione di maribavir nell'uomo, tuttavia, sulla base dei dati *in vitro*, il contributo della glucuronidazione alla clearance complessiva di maribavir è basso.

Sulla base di studi *in vitro*, il metabolismo di maribavir non è mediato da CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 o UGT2B15.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione e la clearance orale di maribavir sono stimate rispettivamente a 4,3 ore e 2,67 L/ora nei pazienti trapiantati. Dopo somministrazione orale di una singola dose di [¹⁴C]-maribavir, circa il 61% e il 14% della radioattività è stato rinvenuto rispettivamente nelle urine e nelle feci, principalmente come metabolita principale e inattivo. L'escrezione urinaria di maribavir immutato è minima.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo di compromissione renale di grado lieve, moderato o severo (clearance della creatinina misurata compresa tra 12 e 70 mL/min) sui parametri farmacocinetici totali di maribavir dopo una singola dose di 400 mg di maribavir. La differenza nei parametri farmacocinetici di maribavir tra soggetti con compromissione renale di grado lieve/moderato o severo e soggetti con funzionalità renale normale era < 9%. Dal momento che maribavir è caratterizzato da un elevato legame alle proteine plasmatiche, è improbabile che maribavir venga rimosso in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

Compromissione epatica

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo della compromissione epatica di grado moderato (classe Child-Pugh B, punteggio di 7-9) sui parametri farmacocinetici di maribavir totale o non legato a seguito di una singola dose di 200 mg di maribavir. Rispetto ai soggetti di controllo sani, AUC e C_{max} erano superiori rispettivamente del 26% e del 35% nei soggetti con compromissione epatica di grado moderato. Non è noto se l'esposizione a maribavir aumenterà nei pazienti con compromissione epatica di grado severo.

Età, sesso, razza, etnia e peso

Età (18-79 anni), sesso, razza (caucasica, nera, asiatica o altra), etnia (ispanica/latina o non ispanica/latina) e peso corporeo (da 36 a 141 kg) non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di maribavir in base all'analisi farmacocinetica di popolazione.

Tipi di trapianto

I tipi di trapianto (HSCT rispetto a SOT) o la tipologia di organi solidi nei SOT (fegato, polmone, rene o cuore) o la presenza di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) gastrointestinale (GI) non hanno un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di maribavir.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Generali

Nei ratti e nelle scimmie sono state osservate anemia rigenerativa e iperplasia delle cellule della mucosa nel tratto intestinale, accompagnate da disidratazione, insieme a osservazioni cliniche di feci da morbide a liquide e alterazioni elettrolitiche (solo nelle scimmie). La dose priva di effetti avversi osservati (NOAEL) non è stata stabilita nelle scimmie ed era < 100 mg/kg/giorno, ossia circa 0,25 volte l'esposizione umana alla dose umana raccomandata (RHD). Nei ratti la NOAEL era di

25 mg/kg/giorno, con esposizioni 0,05 e 0,1 volte l'esposizione umana alla RHD rispettivamente nei maschi e nelle femmine.

Maribavir non ha dimostrato fototossicità *in vitro*, pertanto il potenziale di fototossicità nell'uomo è considerato improbabile.

Maribavir è stato rilevato a bassi livelli nel plesso coroideo dei ratti e nel cervello e nel liquido cerebrospinale della scimmia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Carcinogenesi

Non è stato identificato alcun potenziale cancerogeno nei ratti fino a 100 mg/kg/giorno, a cui le esposizioni nei maschi e nelle femmine erano rispettivamente 0,2 e 0,36 volte l'esposizione umana alla RHD. Nei topi maschi, un aumento incerto dell'incidenza di emangioma, emangiosarcoma e della combinazione di emangioma/emangiosarcoma su più tessuti a 150 mg/kg/giorno è di rilevanza incerta in termini di traduzione in rischio per l'uomo, data l'assenza di effetto nei topi femmina o nei ratti dopo 104 settimane di somministrazione, l'assenza di effetti proliferativi neoplastici nei topi maschi e femmine dopo 13 settimane di somministrazione, un assetto di genotossicità negativa e la differenza nella durata della somministrazione nell'uomo. Non vi sono stati effetti cancerogeni alla dose successiva più bassa di 75 mg/kg/giorno, che è pari a circa 0,35 e 0,25 volte l'esposizione umana alla RHD, rispettivamente nei maschi e nelle femmine.

Mutagenesi

Maribavir non è risultato mutageno in un test di mutazione batterica, né clastogeno nel test del micronucleo del midollo osseo. Nei test sul linfoma murino, maribavir ha dimostrato un potenziale mutageno in assenza di attivazione metabolica e i risultati sono stati dubbi in presenza di attivazione metabolica. Complessivamente, il peso dell'evidenza indica che maribavir non presenta un potenziale genotossico.

Riproduzione

Fertilità

Nello studio combinato sulla fertilità e sullo sviluppo embriofetale nei ratti, non si sono verificati effetti di maribavir sulla fertilità. Tuttavia, nei ratti maschi sono state osservate diminuzioni della velocità in linea retta degli spermatozoi a dosi ≥ 100 mg/kg/giorno (che è stimato essere inferiore all'esposizione umana alla RHD), ma senza alcun impatto sulla fertilità maschile.

Sviluppo prenatale e postnatale

In uno studio combinato su fertilità e sviluppo embriofetale nei ratti, maribavir non è risultato teratogeno e non ha sortito effetti sulla crescita o sullo sviluppo embriofetale a dosi fino a 400 mg/kg/giorno. Una diminuzione del numero di feti vitali dovuta all'aumento dei riassorbimenti precoci e delle perdite post-impianto è stata osservata nelle femmine a tutte le dosi testate di maribavir, che erano inoltre tossiche per la madre. La dose più bassa corrispondeva a circa la metà dell'esposizione umana alla RHD. Nello studio sulla tossicità dello sviluppo pre e postnatale condotto nei ratti, a dosi di maribavir ≥ 150 mg/kg/giorno sono state osservate una ridotta sopravvivenza della prole per via della scarsa assistenza materna e un ridotto aumento di peso corporeo associato a un ritardo nelle tappe dello sviluppo (distacco del padiglione auricolare, apertura degli occhi e separazione prepuziale). Lo sviluppo postnatale non è stato influenzato a 50 mg/kg/giorno. La fertilità e le capacità di accoppiamento della generazione di F₁ e la loro capacità di portare a termine una gravidanza e di partorire piccoli vivi non sono state influenzate fino a 400 mg/kg/giorno.

Nei conigli, maribavir non è risultato teratogeno a dosi fino a 100 mg/kg/giorno (circa 0,45 volte l'esposizione umana alla RHD).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460(i))
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Alcool polivinilico (E1203)
Macrogol (polietilenglicole) (E1521)
Biossido di titanio (E171)
Talco (E553b)
Lacca di alluminio blu brillante FCF (UE) (E133)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a una temperatura superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a prova di bambino.

Confezioni da 28, 56 o 112 (2 flaconi da 56) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 Novembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

LIVTENCITY 200 mg - compressa rivestita con film - uso orale – flacone (HDPE) - 56 compresse

AIC n. 050317027/E

Classe di rimborsabilità: A/PHT

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo, ematologo (RRL).

Prezzo al Pubblico (IVA inclusa): € 18.286,99