

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenebilmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 “Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİVTENCİTY 200 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 200 mg maribavir içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum nişasta glikolat 2,5 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi renkli, oval şekilli, bir tarafında "SHP" ve diğer tarafında "620" kabartmalı, 15,5 mm'lik konveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LİVTENCİTY, hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) veya solid organ nakli (SOT) geçirmiş yetişkin hastalarda, gansiklovir, valgansiklovir, sidofovir veya foskarnet dahil olmak üzere önceki bir veya birden fazla tedaviye yanıt alınamayan (dirençli veya dirençsiz) sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ve/veya hastalığının tedavisi için endikedir.

Antiviral ajanların uygun kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

LİVTENCİTY, solid organ nakli veya hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastaların tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen LİVTENCİTY dozu, 8 hafta boyunca günlük 800 mg olacak şekilde günde iki kez 400 mg'dır (iki adet 200 mg tablet). Tedavi süresinin her hastanın klinik özelliklerine göre bireyselleştirilmesi gerekebilir.

CYP3A indükleyicileri ile birlikte kullanımı

LİVTENCİTY'nin güçlü sitokrom P450 3A (CYP3A) indükleyicileri rifampisin, rifabutin veya St. John's wort ile birlikte kullanımı, maribavir etkililiğinde azalma potansiyeli nedeniyle önerilmez.

Eğer LİVTENCİTY'nin güçlü veya orta düzeyde CYP3A indükleyicileri (ör. karbamazepin, efavirenz, fenobarbital ve fenitoin) ile birlikte kullanılması kaçınılmazsa, LİVTENCİTY dozu günde iki kez 1.200 mg'a çıkarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Unutulan doz

Hastalar, LİVTENCİTY dozunu unuturlarsa ve bir sonraki dozun alınması gereken süre 3 saat içindeyse, unutulan dozu atlamaları ve düzenli takvimlerine devam etmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Hastalar bir sonraki dozu iki katına çıkarmamalı veya reçete edilenden fazla doz almamalıdır.

Uygulama şekli:

LİVTENCİTY sadece ağızdan kullanım içindir ve yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir. Film kaplı tablet, bütün tablet, ezilmiş tablet veya nazogastrik veya orogastrik tüp aracılığıyla ezilmiş tablet şeklinde alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

LİVTENCİTY'nin hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. LİVTENCİTY'nin diyalizde olan hastalar da dahil olmak üzere son dönem böbrek hastalığı (ESRD) olan hastalarda kullanımı incelenmemiştir. Maribavirin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle diyalizde olan hastalar için doz ayarlamasının gerekmesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

LİVTENCİTY için hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) LİVTENCİTY uygulaması çalışılmamıştır. Maribavir maruziyetinin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önemli ölçüde artıp artmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle, LİVTENCİTY'nin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanırken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

LİVTENCİTY'nin 18 yaşın altındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzeri hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

Gansiklovir veya valgansiklovir ile birlikte kullanımı (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi sırasında virolojik başarısızlık ve tedavi sonrası nüks

LİVTENCİTY ile tedavi sırasında ve sonrasında virolojik başarısızlık meydana gelebilir. Tedavi sonrası dönemde virolojik nüks genellikle tedavinin sonlandırılması sonrasında 4-8 hafta içinde gerçekleşir. Bazı maribavir pUL97 dirençle ilişkili süstitüsyonlar, gansiklovir ve valgansiklovire çapraz direnç sağlar. CMV DNA seviyeleri izlenmeli ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda direnç mutasyonları araştırılmalıdır. Maribavir direnç mutasyonları tespit edilirse tedavinin sonlandırılması gerekmektedir.

MSS dahil olmak üzere CMV hastalığı

LİVTENCİTY, CMV MSS enfeksiyonu olan hastalarda incelenmemiştir. Preklinik verilere dayanarak, maribavirin MSS penetrasyonunun plazma seviyelerine kıyasla düşük olması beklenmektedir (bölüm 5.2 ve 5.3). Bu nedenle, LİVTENCİTY'nin CMV MSS enfeksiyonlarının (ör. meningoensefalit) tedavisinde etkili olması beklenmemektedir.

İmmünosupresanlarla birlikte kullanımı

LİVTENCİTY, dar terapötik marjlı sitokrom P450 (CYP)3A/P-gp substratı olan immünosupresanların (takrolimus, siklosporin, sirolimus ve everolimus dahil) konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahiptir. Bu immünosupresanların plazma düzeyleri, LİVTENCİTY ile tedavi boyunca sıklıkla izlenmeli, özellikle LİVTENCİTY başlatıldıktan ve sonlandırılmasından sonra ve gerektiğinde dozlar ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5, 4.8 ve 5.2).

İlaç etkileşimleri nedeniyle istenmeyen etki riski veya azalmış istenmeyen etkiler

LİVTENCİTY ve bazı ilaçların eşzamanlı kullanımı, bilinen veya potansiyel olarak önemli ilaç etkileşimlerine yol açabilir ve bunların bazıları şunlara neden olabilir:

- Eşzamanlı ilaç kullanımına fazla maruziyetten kaynaklı klinik olarak önemli olası istenmeyen etkiler
- LİVTENCİTY'nin terapötik etkisinin azalması

Bilinen veya potansiyel olarak önemli ilaç etkileşimlerini önlemek veya yönetmek adına doz önerilerini de içeren aşamalar için Tablo 1'e bakınız (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların maribavir üzerindeki etkisi

Maribavir, esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilir ve CYP3A'yı indükleyen veya inhibe eden ilaçların maribavirin klirensini etkilemesi beklenmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Maribavir ve CYP3A inhibitörü olan ilaçların bir arada kullanılması, maribavirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 5.2). Ancak, maribavir CYP3A inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Güçlü veya orta düzeyde CYP3A indükleyicilerin (rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz ve St John's wort gibi) eşzamanlı kullanımı, maribavir plazma konsantrasyonlarında önemli ölçüde azalmaya yol açması beklenmektedir ve bu da etkililiğinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, CYP3A indüksiyon potansiyeli olmayan alternatif ilaçlar düşünülmelidir. Maribavirin güçlü sitokrom P450 3A (CYP3A) indükleyicileri rifampisin, rifabutin veya St. John's wort ile birlikte kullanılması önerilmez.

Eğer maribavirin güçlü veya orta düzeyde CYP3A indükleyicileri (ör. karbamazepin, efavirenz, fenobarbital ve fenitoin) ile birlikte kullanılması kaçınılmazsa, maribavir dozu günde iki kez 1.200 mg'a çıkarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Maribavirin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Maribavirin valgansiklovir ve gansiklovir ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). LİVTENCİTY, gansiklovir ve valgansiklovirin aktivasyon/fosforilasyonu için gereken insan CMV UL97 serin/treonin kinazını inhibe ederek gansiklovir ve valgansiklovirin antiviral etkisini antagonize edebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.1).

İn vitro ve klinik etkileşim sonuçlarına dayanarak, terapötik konsantrasyonlarda, maribavirin CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 ve 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 substratları; safra tuzu atım pompası (BSEP); çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon (hücre dışına atım) proteini (MATE)/2K; organik anyon taşıyıcıları (OAT)1; organik katyon taşıyıcıları (OCT)1 ve OCT2; organik anyon taşıyan polipeptitleriyle (OATP)1B1 ve OATP1B3 klinik olarak önemli etkileşimlerin olması beklenmemektedir (Tablo 1 ve Bölüm 5.2).

Maribavir, *in vitro* ortamda CYP1A2 enzimini indüklemiştir. *İn vivo* CYP1A2 indüksiyonu yoluyla etkileşim riskini dışlamak için klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, dar terapötik aralığa sahip CYP1A2'nin hassas substratları olan ilaçlar (ör. tizanidin ve teofilin) ile maribavirin eşzamanlı kullanımından, CYP1A2 substratlarının etkililiğinde azalma riski nedeniyle kaçınılmalıdır.

Maribavirin birlikte kullanımı, takrolimusun plazma konsantrasyonlarını artırmıştır (Tablo 1'e bakınız). Takrolimus, siklosporin, everolimus veya sirolimus gibi immünosupresanlar maribavir ile birlikte kullanıldığında, immünosupresan seviyeleri maribavir tedavisi boyunca sık sık izlenmeli, özellikle maribavirin başlatılmasından ve sonlandırılmasından sonra gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Tablo 1).

Maribavir, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda *in vitro* P-gp taşıyıcısını inhibe etmiştir. Klinik bir çalışmada, maribavirin eşzamanlı uygulanması digoksinin plazma konsantrasyonlarını artırmıştır (Tablo 1'e bakınız). Bu nedenle, maribavir ve hassas P-gp substratlarının (ör. digoksin, dabigatran) birlikte uygulanması dikkatli olunmalıdır.

Serum digoksin konsantrasyonları izlenmeli ve gerektiğinde digoksin dozu azaltılmalıdır (Tablo 1'e bakınız).

Maribavir, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda *in vitro* BCRP taşıyıcısını inhibe etmiştir. Bu nedenle, maribavirin rosuvastatin gibi hassas BCRP substratlarıyla birlikte kullanılmasının maruziyetlerini artırması ve istenmeyen etkilere yol açması beklenmektedir.

In vitro, maribavir OAT3'ü inhibe eder, bu nedenle, OAT3 tarafından taşınan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları artabilir (örneğin: siprofloksasin, imipenem ve silastatin).

In vitro, maribavir MATE1'i inhibe eder. Maribavirin hassas MATE1 substratlarıyla (ör. metformin) birlikte uygulanmasının klinik olarak anlamlı etkileşimlere yol açıp açmayacağına dair mevcut klinik veri yoktur.

Genel bilgi

Eşzamanlı tıbbi ürünlerin doz ayarlamaları maribavir tedavisi nedeniyle yapılıyorsa, maribavir tedavisi tamamlandıktan sonra dozlar yeniden ayarlanmalıdır. Tablo 1, mevcut veya klinik olarak anlamlı potansiyel ilaç etkileşimlerinin bir listesini sunmaktadır. Belirtilen ilaç etkileşimleri, maribavir ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır veya maribavir ile meydana gelebilecek öngörülen ilaç etkileşimleridir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Tablo 1: Diğer ilaçlarla etkileşimler ve doz önerileri

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Geometrik ortalama oran üzerine etkisi (%90 GA) (muhtemel etki mekanizması)	Maribavir ile eşzamanlı uygulama hakkında öneri
Asit azaltıcı ajanlar		
antiasit (alüminyum ve magnezyum hidroksit ağızdan süspansiyon) (20 mL tek doz, maribavir 100 mg tek doz)	↔ maribavir EAA 0,89 (0,83, 0,96) C _{max} 0,84 (0,75, 0,94)	Doz ayarlaması gerekmez.
famotidin	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↔ maribavir	Doz ayarlaması gerekmez.
pantoprazol	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↔ maribavir	Doz ayarlaması gerekmez.
omeprazol	↔ maribavir ↑ plazma omeprazol/5hidroksiyomeprazol konsantrasyon oranı 1,71 (1,51, 1,92) 2 saat sonrası dozda (CYP2C19 inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.

Anti-aritmikler		
digoksin (0,5 mg tek doz, günde iki kez 400 mg maribavir)	↔ digoksin EAA 1,21 (1,10, 1,32) C _{max} 1,25 (1,13, 1,38) (P-gp inhibisyonu)	Maribavir ve digoksini birlikte uygularken dikkatli olunuz. Serum digoksin konsantrasyonlarını izleyiniz. Digoksin gibi hassas P-gp substratlarının dozunun, maribavir ile birlikte uygulandığında azaltılması gerekebilir.
Antibiyotikler		
klaritromisin	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↑ maribavir (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Antikonvülsanlar		
karbamazepin fenobarbital fenitoin	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↓ maribavir (CYP3A indüksiyonu)	Bu antikonvülsanlarla birlikte uygulandığında, maribavirin dozunun günde iki kez 1.200 mg'a ayarlanması önerilir.
Antifungal ilaçlar		
ketokonazol (400 mg tek doz, maribavir 400 mg tek doz)	↑ maribavir EAA 1,53 (1,44, 1,63) C _{max} 1,10 (1,01, 1,19) (CYP3A ve P-gp inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
vorikonazol (günde iki kez 200 mg, maribavir günde iki kez 400 mg)	Beklenen: ↑ maribavir (CYP3A inhibisyonu) ↔ vorikonazol EAA 0,93 (0,83, 1,05) C _{max} 1,00 (0,87, 1,15) (CYP2C19 inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Antihipertansifler		
diltiazem	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↑ maribavir (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.

Antimikobakteriyeller		
rifabutin	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↓ maribavir (CYP3A indüksiyonu)	Maribavir ve rifabutin birlikte kullanılması, maribavirin etkililiğinde olası bir azalma nedeniyle önerilmez.
rifampisin (günde bir kez 600 mg, maribavir günde iki kez 400 mg)	↓ maribavir EAA 0,40 (0,36, 0,44) C _{max} 0,61 (0,52, 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14, 0,25) (CYP3A ve CYP1A2 indüksiyonu)	Maribavir ve rifampinin birlikte kullanılması, maribavirin etkililiğinde olası bir azalma nedeniyle önerilmez.
Öksürük Kesiciler		
dekstrometorfan (30 mg tek doz, maribavir günde iki kez 400 mg)	↔ dekstorfan EAA 0,97 (0,94, 1,00) C _{max} 0,94 (0,88, 1,01) (CYP2D6 inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Merkezi Sinir Sistemi (MSS) uyarıcıları		
Bitkisel ürünler		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↓ maribavir (CYP3A indüksiyonu)	Maribavir ve St. John's wort'un birlikte kullanılması, maribavirin etkililiğinde azalma potansiyeli nedeniyle önerilmez.
HIV antiviral ajanları		
Non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri		
Efavirenz Etravirin Nevirapin	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↓ maribavir (CYP3A indüksiyonu)	Maribavirin dozunun, bu non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda günde iki kez 1.200 mg'a ayarlanması önerilmektedir.
Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri		
Tenofovir disoproksil Tenofovir alafenamid Abakavir Lamivudin Emtrisitabin	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↔ maribavir	Doz ayarlaması gerekmez.

	↔ nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri	
Proteaz inhibitörleri		
ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↑ maribavir (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
İntegraz strand transfer inhibitörleri		
dolutegravir	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	Doz ayarlaması gerekmez.
HMG-KoA redüktaz inhibitörleri		
atorvastatin fluvastatin simvastatin	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↑ HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (BCRP inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
rosuvastatin ^a	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↑ rosuvastatin (BCRP inhibisyonu)	Hasta, özellikle miyopati ve rabdomiyoliz oluşumu açısından rosuvastatin ile ilgili olaylar için yakından izlenmelidir.
İmmünosupresanlar		
siklosporin ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↑ siklosporin, everolimus, sirolimus (CYP3A/P-gp inhibisyonu)	Sıklıkla siklosporin, everolimus ve sirolimus seviyelerini izleyin, özellikle maribavir başlatıldıktan sonra, sonlandırıldıktan sonra ve gerektiğinde dozu ayarlayın.
takrolimus ^a	↑ takrolimus EAA 1,51 (1,39, 1,65) C _{max} 1,38 (1,20, 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41, 1,74)	Sıklıkla takrolimus seviyelerini izleyin, özellikle maribavir başlatıldıktan sonra, sonlandırıldıktan sonra ve gerektiğinde dozu ayarlayın.

	(CYP3A/P-gp inhibisyonu)	
Oral antikoagülanlar		
varfarin (10 mg tek doz, maribavir günde iki kez 400 mg)	↔ S-warfarin EAA 1,01 (0,95, 1,07) (CYP2C9 inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Ağızdan alınan oral kontraseptifler		
sistemik etkili oral kontraseptif steroidleri	Etkileşim incelenmemiştir. Beklenen: ↔oral kontraseptif steroidleri (CYP3A inhibisyonu)	Doz ayarlaması gerekmez.
Sedatifler		
midazolam (7 gün boyunca 0,075 mg/kg tek doz, maribavir günde iki kez 400 mg)	↔ midazolam EAA 0,89 (0,79, 1,00) C _{max} 0,82 (0,70, 0,96)	Doz ayarlaması gerekmez.

↑ = artış, ↓ = azalış, ↔ = değişiklik yok

GA = Güven Aralığı

*EAA_{0-∞} tek doz için, EAA₀₋₁₂ günde iki kez doz için.

Not: Tablo kapsamlı değildir, ancak klinik olarak anlamlı etkileşimlere örnekler sunar.

^a İlgili reçete bilgilerine başvurun.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LİVTENCİTY, doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince güvenilir doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Maribavirin sistemik etkili oral kontraseptif steroidlerinin plazma konsantrasyonlarını etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Maribavir kullanımına ilişkin hamile kadınlarda veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

LİVTENCİTY, gebelik sırasında önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Maribavir veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü alan çocuk için risk göz ardı edilemez. LİVTENCİTY ile tedavi sırasında emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda LİVTENCİTY ile fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Kombine bir fertilite ve embriyo-fetal gelişim çalışmasında sıçanlarda fertilite veya üreme performansı üzerinde etki gözlenmemiştir, ancak ≥ 100 mg/kg/gün dozlarda (tavsiye edilen insan dozundaki [RHD] insan maruziyetinin < 1 katı olduğu tahmin edilmektedir) sperm düz çizgi hızında azalma gözlenmiştir. Sıçanlar ve maymunlar üzerinde yapılan klinik dışı çalışmalarda erkeklerde ve dişilerde üreme organları üzerinde etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİVTENCİTY, araç makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İstenmeyen etkiler, Faz 3 çalışmasında (bkz. Bölüm 5.1) tedavi aşaması ve takip aşaması boyunca 20. çalışma haftasına kadar toplanmıştır. LİVTENCİTY için ortalama maruziyet süreleri (SD) 48,6 (13,82) gün olup en fazla 60 gün olmuştur. LİVTENCİTY grubundaki en az %10 oranında görülen en yaygın istenmeyen etkiler şunlardır: tat duyusu bozukluğu (%46), bulantı (%21), ishal (%19), kusma (%14) ve yorgunluk (%12). En sık bildirilen ciddi istenmeyen etkiler ishal (%2) ve bulantı, kilo azalması, yorgunluk, immünsupresif ilaç seviyesi artışı ve kusma (hepsi $< \%1$ oranında) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

İstenmeyen etkiler, aşağıda organ sistem sınıfına ve sıklığına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

).

Tablo 2: LİVTENCİTY ile belirlenen istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen etkiler
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Tat bozukluğu*
	Yaygın	Baş ağrısı
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare, Bulantı, Kusma
	Yaygın	Üst karın ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk
	Yaygın	İştah azalması
Araştırmalar	Yaygın	Artan immünosupresan ilaç seviyesi*, Kilo azalması

Seçili advers reaksiyonların tanımı*

Tat bozukluğu

Tat bozukluğu (rapor edilen tercih edilen terimler olan aguzi, disguzi, hipoguzi ve tat bozukluğunu içerir) LİVTENCİTY ile tedavi edilen hastaların %46'sında meydana gelmiştir. Bu olaylar nadiren LİVTENCİTY'nin sonlandırılmasına yol açmıştır (%0,9) ve çoğu hasta için tedaviye devam ederken (%37) veya tedavinin sonlandırılmasından sonra ortalama 7 gün içinde (Kaplan-Meier tahmini, %95 GA: 4-8 gün) çözülmüştür.

İmmünosupresanların plazma seviyelerindeki artışlar

İmmünosupresan ilaç düzeyi artışı (ilaç düzeyi artması ve immünosupresan ilaç düzeyi artması şeklinde tercih edilen terimlerden oluşur) LİVTENCİTY ile tedavi edilen hastaların %9'unda meydana gelmiştir. LİVTENCİTY, dar terapötik aralıklara sahip CYP3A ve/veya P-gp substratı olan immünosupresanların ilaç konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahiptir (takrolimus, siklosporin, sirolimus ve everolimus dahil). (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

LİVTENCİTY'nin 18 yaşın altındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Çalışma 303'te, 13. günde (günlük toplam 1.200 mg doz) LİVTENCİTY ile tedavi edilen bir gönüllüde yanlılıkla doz aşımı olmuştur. İstenmeyen bir etki bildirilmemiştir.

Araştırma 202'de, 40 gönüllü günde iki kez 800 mg'lık dozlara ve 40 gönüllü günde iki kez 1.200 mg'a maruz kalmış ve ortalama olarak yaklaşık 90 gün boyunca bu dozları almıştır. Araştırma 203'te, 40 gönüllü günde iki kez 800 mg'lık dozlara ve 39 gönüllü günde iki kez 1.200 mg'a maruz kalmış ve en fazla 177 gün boyunca bu dozları almıştır. Her iki çalışmada da, güvenlik profili açısından katılımcıların en fazla 60 gün boyunca maribavir aldığı 303. çalışmadaki günde iki kez 400 mg'lık gruba kıyasla önemli bir farklılık bulunmamıştır.

Maribavir için bilinen özel bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hastanın istenmeyen etkiler açısından izlenmesi ve uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilir. Maribavirin yüksek plazma proteine bağlanması nedeniyle, diyalizin maribavirin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltma olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, doğrudan etkili antiviraller

ATC kodu: J05AX10

Etki mekanizması

Maribavir, UL97 protein kinazın kompetitif (yarışmalı) inhibitörüdür. UL97 inhibisyonu, viral DNA replikasyon aşamasında gerçekleşir, kinaz ATP bağlama bölgesine ATP bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederek UL97 serin/treonin kinazını inhibe eder, konkatemer olgunlaşma sürecini etkilemez, fosfotransferazı inhibe ederek CMV DNA replikasyonunu ve olgunlaşma sürecini, CMV DNA enkapsidasyonunu ve CMV DNA nükleer çıkışını ortadan kaldırır.

Antiviral aktivite

Maribavir, insan akciğer fibroblast hücre hattı (MRC-5), insan embriyonik böbrek (HEK) ve insan sünnat derisi fibroblast (MRHF) hücrelerinde virüs çoğalma kapasitesinde azalma, DNA hibridizasyonu ve plak azalma testlerinde insan CMV replikasyonunu inhibe etmiştir. EC₅₀ değerleri, hücre hattına ve test sonlanım noktasına bağlı olarak 0,03 ila 2,2 µM arasında değişmiştir. Maribavirin hücre kültürü antiviral aktivitesi, CMV klinik izolatlarına karşı da değerlendirilmiştir. Ortanca EC₅₀ değerleri, sırasıyla DNA hibridizasyonu ve plak azalma testlerinde 0,1 µM (n=10, aralık 0,03-0,13 µM) ve 0,28 µM (n=10, aralık 0,12-0,56 µM) olmuştur. Dört insan CMV glikoprotein B genotipi arasında (gB1, gB2, gB3 ve gB4 için sırasıyla N = 2, 1, 4 ve 1) EC₅₀ değerlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Kombine antiviral aktivite

Maribavir, diğer antiviral bileşiklerle *in vitro* kombinasyonunda test edildiğinde, gansiklovir ile güçlü bir antagonizma görülmüştür.

Sidofovir, foskarnet ve letermovir ile kombinasyonda hiçbir antagonizma görülmemiştir.

Viral direnç

Hücre kültüründe

Maribavir, belirli mutasyonlar gösterdiğinde gansiklovir/valgansiklovir, foskarnet ve/veya sidofovire direnç kazanmış olan UL54 kodlu DNA polimerazı etkilemez. Maribavire direnç kazanmış mutasyonlar UL97 geninde tespit edilmiştir: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G, C480F, P521L ve Y617del. Bu mutasyonlar, EC₅₀ değerlerinde 3,5 kat ila > 200 kat artışa kadar direnç sağlamıştır. UL27 gen varyantları (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC ve 301-311del) sadece hafif maribavir direnci sağlamıştır (EC₅₀'de < 5 kat artış), ancak L335P yüksek maribavir direnci sağlamıştır.

Klinik çalışmalarda

Faz 2 Çalışma 202 ve Çalışma 203'te, 279 HSCT veya SOT alıcısında maribavirin değerlendirilmesi sırasında, başlangıçta viremi klirensi elde eden ve daha sonra maribavir alırken tekrarlayan CMV enfeksiyonu yaşayan 29 hastanın 23'ünde tedavi sonrası pUL97 genotipleme verileri, T409M veya H411Y mutasyonlarına sahip 17 hasta ve C480F mutasyonuna sahip 6 hasta göstermiştir. > 14 gün maribavir tedavisine yanıt vermeyen 25 hastadan 9'unda T409M veya H411Y mutasyonları ve 5 hastada C480F mutasyonu olmuştur. Ek pUL27 genotipleme, Çalışma 202'deki 39 hasta ve Çalışma 203'teki 43 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta tespit edilmeyen pUL27'deki tek dirençle ilişkili amino asit süstitüsüyonu G344D olmuştur. pUL27 ve pUL97 rekombinantlarının fenotipik analizi, pUL97 mutasyonlarının T409M, H411Y ve C480F'nin sırasıyla maribavir EC₅₀'de yabanıl tip suşa göre 78 kat, 15 kat ve 224 kat artış sağlamış olduğunu gösterirken, pUL27 mutasyonu G344D maribavir EC₅₀'de yabanıl tip suşa göre fark göstermemiştir.

Faz 3 Çalışma 303'te, valgansiklovir/gansiklovire fenotipik dirençli hastalarda maribavirin değerlendirilmesi sırasında, maribavirle tedavi edilen hastalardan alınan 134 eşleşmiş sekans üzerinde pUL97 ve pUL27'nin tüm kodlama bölgelerinin DNA sekans analizi yapılmıştır. Tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan pUL97 süstitüsüyonları F342Y (4,5 kat), T409M (78 kat), H411L/N/Y (sırasıyla 69, 9 ve 12 kat) ve/veya C480F (224 kat) 60 katılımcıda tespit edilmiştir ve yanıtızlıkla ilişkilendirilmiştir (47 gönüllüde tedavi başarısızlığı, 13 gönüllüde nüks gerçekleşmiştir). Başlangıçta pUL27 L193F süstitüsüyonu (%2,6 kat maribavire azalmış duyarlılık) olan bir gönüllü, primer sonlanım noktasına ulaşamamıştır. Ayrıca, aşağıdaki çoklu mutasyonlar yanıtızlıkla ilişkilendirilmiştir; F342Y+T409M+H411N (78 kat), C480F+H411L+H411Y (224 kat), F342Y+H411Y (56 kat), T409M+C480F (224 kat), H411Y+C480F (224 kat), H411N+C480F (224 kat) ve T409M+H411Y (78 kat).

Çapraz direnç

Maribavir ve gansiklovir/valgansiklovir (vGCV/GCV) arasında hücre kültüründe ve klinik çalışmalarda çapraz direnç gözlemlenmiştir. Faz 3 Çalışma 303'te, maribavir kolundaki toplam 46 hastada tedaviye bağlı dirençle ilişkili süstitüsüyonlar (RAS) araştırmacı tarafından atanan tedavide (IAT) ortaya çıkmıştır. Bunların 24'ünde tedaviye bağlı C480F veya F342Y RAS ortaya çıkmıştır, her ikisi de gansiklovir/valgansiklovir ve maribavir ile çapraz dirençlidir. Bu 24 hastadan 1'i (% 4) primer sonlanım noktasına ulaşmıştır. Genel olarak, bu 46 hastanın sadece dokuzu primer sonlanım noktasına ulaşmıştır.

pUL97 vGCV/GCV dirençle ilişkili süstitüsyonlar F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L ve Y617del, maribavire karşı duyarlılığı > 4,5 kat azaltır. Diğer vGCV/GCV direnç yolları maribavire karşı çapraz direnç için değerlendirilmemiştir. vGCV/GCV, sidofovir veya foskarnete direnç gösteren pUL54 DNA polimeraz süstitüsyonları maribavire karşı duyarlı kalmıştır.

pUL97 F342Y ve C480F süstitüsyonları, maribavir tedavisiyle ortaya çıkan dirençle ilişkili süstitüsyonlardır ve vGCV/GCV'ye > 1,5 kat azalmış duyarlılığa neden olurlar. Bu azalma, vGCV/GCV'ye fenotipik dirençle ilişkilidir. Bu süstitüsyonlar için vGCV/GCV'ye olan çapraz direncin klinik önemi belirlenmemiştir. Maribavir dirençli virüs, sidofovir ve foskarnete duyarlı kalmıştır. Ayrıca, pUL27 maribavir dirençle ilişkili süstitüsyonların vGCV/GCV, sidofovir veya foskarnet çapraz direnci için değerlendirildiğine dair herhangi bir raporlama bulunmamaktadır. Bu ilaçlar için dirençle ilişkili süstitüsyonların pUL27'ye eşleşmemesi nedeniyle, pUL27 maribavir süstitüsyonları için çapraz direnç beklenmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Faz 3, çok merkezli, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü üstünlük çalışması (Çalışma SHP620-303), 1 veya daha fazla anti-CMV ajanına doğrulanmışya da doğrulanmamış dirençli CMV enfeksiyonları dahil olmak üzere, gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet veya sidofovir ile tedaviye dirençli 352 HSCT ve SOT alıcısında CMV enfeksiyonlarına karşı LİVTENCİTY tedavisinin etkililiği ve güvenliği araştırmacı tarafından atanan tedavi (IAT) ile karşılaştırmıştır. Dirençli CMV enfeksiyonu, intravenöz gansiklovir/ağızdan valgansiklovir, intravenöz foskarnet veya intravenöz sidofovir ile 14 gün veya daha uzun süreli tedavi sonrasında tam kan veya plazmada CMV DNA seviyesinde > 1 log10 azalma başarısının belgelenememesi olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, mevcut CMV enfeksiyonu ve en son uygulanan anti-CMV ajanı için geçerli olmuştur.

Hastalar, nakil türüne (HSCT veya SOT) ve tarama CMV DNA düzeylerine göre ayrılmış ve ardından 2:1 oranında günde iki kez 400 mg LİVTENCİTY veya IAT (gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet veya sidofovir) ile 8 haftalık tedavi süresi ve 12 haftalık takip aşaması için randomize seçilmişlerdir.

Araştırma gönüllülerinin ortalama yaşı 53 olmuştur ve gönüllülerin çoğu erkek (%61), beyazdır (%76), hispanik veya Latin kökenli (%83) değildir ve her iki tedavi kolunda benzer dağılımlar gözlenmiştir. Başlangıçta hastalık özellikleri aşağıdaki Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: 303 numaralı çalışmadaki çalışma popülasyonunun başlangıçta hastalık özelliklerinin özeti

Özellikler ^a	IAT (N=117)	LİVTENCİTY Günde iki kez 400 mg (N=235)
Randomizasyon öncesi IAT tedavisi, n (%)^b		
Gansiklovir/ Valgansiklovir	98 (84)	204 (87)
Foskarnet	18 (15)	27 (12)
Sidofovir	1 (1)	4 (2)
Randomizasyondan sonra IAT tedavisi, n (%)		

Foskarnet	47 (41)	Geçerli değil
Gansiklovir/ Valgansiklovir	56 (48)	Geçerli değil
Sidofovir	6 (5)	Geçerli değil
Foskarnet+ Gansiklovir/Valgansiklovir	7 (6)	Geçerli değil
Nakil türü, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Böbrek ^d	32 (46)	74 (52)
Akciğer ^d	22 (32)	40 (28)
Kalp ^d	9 (13)	14 (10)
Çoklu ^d	5 (7)	5 (4)
Karaciğer ^d	1 (1)	6 (4)
Pankreas ^d	0	2 (1)
Bağırsak ^d	0	1 (1)
Merkezi laboratuvar tarafından bildirilen CMV DNA düzeyleri kategorisi, n (%)^f		
Yüksek	7 (6)	14 (6)
Orta	25 (21)	68 (29)
Düşük	85 (73)	153 (65)
Başlangıçta semptomatik CMV enfeksiyonu^f		
Hayır	109 (93)	214 (91)
Evet ^f	8 (7)	21 (9)
CMV sendromu (SOT sadece), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Doku invaziv hastalığı, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV=sitomegalovirüs, DNA=deoksiribonükleik asit, HSCT=hematopoietik kök hücre nakli, IAT=araştırmacı tarafından atanan anti-CMV tedavisi, maks=maksimum, min=minimum, N=hasta sayısı, SOT=solid organ nakli.

- a Başlangıç, çalışma ile atanmış tedavinin ilk doz tarihi veya çalışma ile atanmış tedavi almayan hastalar için randomizasyon tarihi ya da öncesindeki son değer olarak tanımlanmıştır.
- b Yüzdelikler, her sütundaki randomize set içindeki gönüllü sayısına dayanmaktadır. En son kullanılan anti-CMV ajanı, refrakter uygunluk kriterlerini doğrulamak için kullanılmıştır.
- c En son yapılan nakil.
- d Yüzdelikler, kategori içindeki hasta sayısına dayanmaktadır.
- e Virüs yükü, başlangıçta merkezi uzmanlık laboratuvarı plazma CMV DNA qPCR sonuçlarına göre yüksek (≥ 91.000 IU/mL), orta (≥ 9.100 ve < 91.000 IU/mL) ve düşük (< 9.100 IU/mL) olarak tanımlanmıştır.
- f Sonlanım Noktası Karar Komitesi (EAC) tarafından onaylanmıştır.
- g Hastaların CMV sendromu ve doku invaziv hastalığı olabilir.

Birincil etkililik sonlanım noktası, belirlenen 8 haftalık tedavi süresinin sona ermesinden önce herhangi bir çalışma ile atanan tedavinin kesilip kesilmemesine bakılmaksızın, 8. haftada doğrulanmış CMV viremi klirensi (plazma CMV DNA konsantrasyonu $< \text{LLOQ}$; yani, < 137 IU/mL) olmuştur. Ana sekonder sonlanım noktası, 8. haftada CMV viremi klirensi ve CMV

enfeksiyonu semptom kontrolü ile bu tedavi etkisinin 16. çalışma haftasına kadar sürdürülmesi olmuştur. CMV enfeksiyonu semptom kontrolü, başlangıçta semptomatik olan hastalar için doku invaziv hastalığın veya CMV sendromunun tamamen geçmesi veya iyileşmesi ya da başlangıçta asemptomatik olan hastalar için yeni semptomların olmaması olarak tanımlanmıştır.

Birincil sonlanım noktası için, LİVTENCİTY, IAT'ye göre üstün olmuştur (%56'ya karşı %24, sırasıyla, $p < 0,001$). Ana sekonder sonlanım noktası için, LİVTENCİTY ve IAT grubunda sırasıyla %19'a karşı %10 CMV viremi temizliği ve CMV enfeksiyonu semptom kontrolü sağlamıştır ($p=0,013$) (Tablo 4'e bakınız).

Tablo 4: Çalışma 303'te (randomize set) primer ve ana sekonder etkililik sonlanım noktası analizi

	IAT (N=117) n (%)	LİVTENCİTY günde iki kez 400 mg (N=235) n (%)
Primer sonlanım noktası: 8. haftada CMV viremi klirensi yanıtı		
Genel		
Cevap verenler	28 (24)	131 (56)
Cevap verenlerin oranındaki düzeltilmiş fark (%95 GA) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
p-değeri: düzeltilmiş ^a		< 0,001
Ana sekonder sonlanım noktası: 8. haftada CMV viremi klirensi ve CMV enfeksiyonu semptom kontrolünün^b sağlanması ve 16. haftaya kadar sürdürülmesi^b		
Genel		
Cevap verenler	12 (10)	44 (19)
Cevap verenlerin oranındaki düzeltilmiş fark (%95 GA) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
p-value: Adjusted ^a		0,013

GA= güven aralığı; CMV= sitomegalovirüs; HSCT= hematopoietik kök hücre nakli; IAT= araştırmacı tarafından atanan anti-CMV tedavisi; N= hasta sayısı; SOT= katı organ nakli.

^a %95 GA ve nakil türü ve başlangıçtaki plazma CMV DNA konsantrasyonu için ayarlandıktan sonra p-değerine karşılık gelen ayarlanmış oran farkı (maribavir-IAT) için Cochran-Mantel-Haenszel ağırlıklı ortalama yaklaşımı kullanılmıştır.

^b CMV enfeksiyonu semptom kontrolü, başlangıçta semptomatik olan hastalar için doku invaziv hastalığın veya CMV sendromunun tamamen geçmesi veya iyileşmesi ya da başlangıçta asemptomatik olan hastalar için yeni semptomların olmaması olarak tanımlanmıştır.

Tedavi etkisi, nakil türü, yaş grubu ve başlangıçta CMV sendromu/hastalığı varlığı arasında tutarlı olmuştur. Ancak, LİVTENCİTY, artmış CMV DNA seviyelerine (≥ 50.000 IU/mL) sahip olanlar ve genotipik direnç eksikliği olan hastalar üzerinde daha az etkili olmuştur (Tablo 5'e bakınız).

Tablo 5: Çalışma 303'deki alt gruplara göre cevap verenlerin yüzdesi

	IAT (N=117)		LİVTENCİTY günde iki kez 400 mg (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Nakil türü				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Başlangıçta CMV DNA virüs yükü				
Düşük	21/85	25	95/153	62
Orta/Yüksek	7/32	22	36/82	44
Diğer anti-CMV ajanlarına karşı genotipik direnç				
Evet	15/70	21	76/121	63
Hayır	10/33	30	42/96	44
Başlangıçta CMV sendromu/hastalığı				
Evet	1/8	13	10/21	48
Hayır	27/109	25	121/214	57
Yaş Grubu				
18 ila 44 yaş arası	8/32	25	28/55	51
45 ila 64 yaş arası	19/69	28	71/126	56
≥ 65 yıl	1/16	6	32/54	59

CMV=sitomegalovirüs, DNA=deoksiribonükleik asit, HSCT=hematopoietik kök hücre nakli, SOT=solid organ nakli

Nüks

Sekonder sonlanım noktası olan CMV viremi nüksü, maribavir tedavisi gören hastaların %57'sinde ve IAT tedavisi gören hastaların %34'ünde bildirilmiştir. Bunların, maribavir grubundaki hastaların %18'i tedavi sırasında CMV viremi nüksü yaşarken, IAT grubundaki hastaların %12'si yaşamıştır. Takip sırasında CMV viremi nüksü, maribavir grubundaki hastaların %39'unda ve IAT grubundaki hastaların %22'sinde görülmüştür.

Genel mortalite: Bütün çalışma süresi boyunca tüm nedenlere bağlı genel mortalite değerlendirilmiştir. Çalışma süresince her tedavi grubundaki katılımcıların benzer bir yüzdesi ölmüştür (LİVTENCİTY %11 [27/235]; IAT %11 [13/117]).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, sitomegalovirüs enfeksiyonu tedavisi için pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde LİVTENCİTY ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Maribavirin farmakolojik aktivitesi, ana ilaca bağlıdır. Maribavirin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve nakil hastalarında oral uygulama sonrası karakterize edilmiştir. Maribavir maruziyeti, yaklaşık olarak dozla orantılı bir şekilde artmıştır. Sağlıklı gönüllülerde, günde iki kez 400 mg oral maribavir dozlarını takiben geometrik ortalama kararlı durumda EAA (Eğri Altında Kalan Alan)_{0-tau}, C_{max} ve C_{trough} değerleri sırasıyla 101 µg*h/mL, 16,4 µg/mL ve 2,89 µg/mL olmuştur.

Nakil alıcılarında, günde iki kez 400 mg'lık dozların oral uygulanmasının ardından maribavirin kararlı durum maruziyeti, popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak aşağıda verilmiştir. Kararlı duruma 2 günde ulaşılmıştır ve EAA için 1,47 ve C_{max} için 1,37 birikim oranıyla gerçekleşmiştir. Maribavir PK parametrelerindeki her bir gönüllüdeki (intrasubjekt) değişkenlik (%22'den düşük) ve gönüllüler arası değişkenlik (%37'den düşük) düşük ila orta düzeyde olmuştur.

Tablo 6: Popülasyon farmakokinetik analizi temel alınarak transplant alıcılarında maribavir farmakokinetik özellikleri

Parametre GM (% CV)	EAA _{0-tau} µg*h/mL	C _{max} µg/mL	C _{trough} µg/mL
Maribavir günde iki kez 400 mg	142 (%48,5)	20,1 (%35,5)	5,43 (%85,9)
GM: Geometrik ortalama, % CV: Geometrik varyasyonun katsayısı			

Emilim:

Maribavir, dozun verilmesinin ardından hızlı bir şekilde absorbe edilmiş ve plazma pik konsantrasyonlarına 1,0 ila 3,0 saat sonra ulaşmıştır. Maribavire maruz kalma, tabletin ezilmesi, ezilmiş tabletin nazogastrik (NG) / orogastrik tüplerle uygulanması veya proton pompa inhibitörleri (PPI'lar), histamin H₂ reseptör antagonistleri (H₂ blokerleri) veya antasitlerle birlikte uygulanmasından etkilenmemiştir.

Yiyeceklerin etkisi

Sağlıklı gönüllülerde, yüksek yağlı ve yüksek kalorili bir öğünle birlikte tek seferde 400 mg maribavirin oral uygulanması, maribavirin genel maruziyet düzeyinde (EAA) değişikliğe neden olmamışken, maribavirin C_{max} değerinde %28 azalmaya yol açmakla birlikte bu klinik açıdan önemli kabul edilmemiştir.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizlere dayanarak, görünen kararlı durumdaki dağılım hacmi 24,9 L olarak tahmin edilmektedir.

İn vitro olarak maribavirin insan plazma proteinlerine bağlanması, 0,05-200 µg/mL konsantrasyon aralığında %98,0 olmuştur. *Ex vivo* protein bağlanması (%98,5-%99,0) *in vitro* verilerle tutarlı olmuştur ve sağlıklı gönüllüler, karaciğer (orta derecede) veya böbrek (hafif,

orta veya şiddetli) yetmezliği olan bireyler, human immunodeficiency virus-HIV hastaları veya nakil hastaları arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Maribavir, insanlarda kan-beyin bariyerini geçebilir, ancak Merkezi Sinir Sistemi (MSS) penetrasyonunun plazma seviyelerine göre düşük olması beklenir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

İn vitro veriler, maribavirin P-glukoprotein (P-gp), meme kanseri direnç proteini (BCRP) ve organik katyon taşıyıcı 1 (OCT1) taşıyıcılarının substratı olduğunu göstermektedir. P-gp/BCRP/OCT1'in inhibisyonu nedeniyle maribavir plazma konsantrasyonlarında meydana gelen değişiklikler klinik açıdan önemli değildir.

Biyotransformasyon:

Maribavir, esas olarak CYP3A4 üzerinden karaciğer metabolizmasıyla eliminasyona uğrar (ana metabolik yol metabolize edilen fraksiyonun en az %35 olduğu tahmin edilmektedir) ve eliminasyona ikincil olarak CYP1A2 katkı sağlar (metabolize edilen fraksiyonun en fazla %25 olduğu tahmin edilmektedir). Maribavirin ana metaboliti, izopropil kısmının N-dealkilasyonu ile oluşur ve farmakolojik olarak inaktif kabul edilir. Bu ana metabolit için plazmadaki metabolik oran 0,15-0,20'dir. İnsanlarda maribavirin glukuronidasyonunda birden fazla UGT enzimi, yani UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 ve muhtemelen UGT1A9, rol oynar, ancak *in vitro* verilere dayanarak glukuronidasyonun maribavirin genel klirensine katkısı düşüktür.

İn vitro çalışmalara dayanarak, maribavir metabolizması CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 veya UGT2B15 tarafından düzenlenmemektedir.

Eliminasyon:

Maribavirin eliminasyon yarı ömrü ve oral klirensi, transplant hastalarında sırasıyla 4,3 saat ve 2,67 L/s olarak tahmin edilmektedir. Tek doz oral [¹⁴C]-maribavir uygulamasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık %61'i idrarda ve %14'ü dışkıda, esas olarak sırasıyla ana metaboliti ve inaktif metaboliti olarak tespit edilmiştir. Değişmemiş maribavirin idrarla atılımı minimaldir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken ve kilo:

Yaş (18-79 yaş), cinsiyet, ırk (Kafkas, Siyah, Asyalı veya diğerleri), etnik köken (Hispanik/Latin veya Hispanik olmayan/Latin olmayan) ve vücut ağırlığı (36 ila 141 kg) popülasyon PK analizi temelli maribavirin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir.

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (ölçülen kreatinin klirensi 12 ila 70 mL/dk arasında değişen) 400 mg maribavir tek dozunun maribavir toplam PK parametreleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Hafif/orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerle normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllüler arasındaki maribavir

PK parametreleri farkı <%9'dur. Maribavir plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için, maribavirin hemodiyaliz veya periton diyalizi ile önemli ölçüde uzaklaştırılması muhtemel değildir.

Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B, 7-9 puan) olan hastalarda, tek doz 200 mg maribavir uygulaması sonrasında toplam veya bağlanmamış maribavir PK parametrelerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna göre EAA ve C_{max} sırasıyla %26 ve %35 daha yüksektir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda maribavir maruziyetinin artıp artmayacağı bilinmemektedir.

Transplant türleri

Transplant türleri (HSCT'ye karşı SOT) veya SOT türleri arasında (karaciğer, akciğer, böbrek veya kalp) veya gastrointestinal (GI) graft-versus-host hastalığı (GvHD) varlığı, maribavirin PK'sı üzerinde klinik olarak önemli bir etkiye sahip değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel

Rejeneratif anemi ve dehidrasyonla gözlenen bağırsak yolundaki mukozal hücre hiperplazisi, sıvıya dönük yumuşak dışkı ve elektrolit değişiklikleri (sadece maymunlarda) ile birlikte sıçanlarda ve maymunlarda gözlenmiştir. Önerilen insan dozundaki (RHD) insan maruziyetinin yaklaşık 0,25'i olan < 100 mg/kg/gün'de maymunlarda gözlenmeyen advers etki düzeyi (NOAEL) belirlenmemiştir. Sıçanlarda NOAEL 25 mg/kg/gün olmuştur ve bu maruziyetler, erkeklerde ve dişilerde sırasıyla RHD'deki insan maruziyetinin 0,05 ve 0,1 katı olmuştur.

Maribavir, *in vitro* fototoksosite göstermemiştir, bu nedenle insanlarda fototoksosite potansiyeli düşük olarak kabul edilir.

Maribavir, sıçanlarda koroid pleksus ve maymun beyni ve BOS'ta düşük seviyelerde tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karsinogenez

Kanserojen potansiyel, erkeklerde ve dişilerde sırasıyla insan maruziyetinin RHD'deki 0,2 ve 0,36 katı olan 100 mg/kg/gün'e kadar sıçanlarda belirlenmemiştir. Erkek farelerde, 150 mg/kg/gün'de çoklu dokularda hemangioma, hemangiosarkom ve kombine hemangioma/hemangiosarkom insidansındaki belirsiz yükselme, 104 hafta süreyle uygulama sonrası dişi farelerde veya sıçanlarda etki eksikliği, erkek ve dişi farelerde 13 hafta uygulama sonrası neoplastik proliferatif etkilerin eksikliği, negatif genotoksosite paketi ve insanlarda uygulama süresindeki fark nedeniyle insan riskine dönüşüm açısından belirsiz bir öneme sahip olmuştur. RHD'deki insan maruziyetinin sırasıyla erkeklerde 0,35 ve dişilerde 0,25'i olan 75 mg/kg/gün'lük bir sonraki daha düşük dozunda kanserojen bulgular bulunmamıştır.

Mutagenез

Maribavir, bakteriyel mutasyon testinde mutajenik olmamıştır ve kemik iliği mikronükleus testinde klastojenik değildir. Fare lenfoma testlerinde, maribavir metabolik aktivasyon olmaksızın mutajenik potansiyel göstermiştir ve metabolik aktivasyon varlığında sonuçlar

belirsizdir. Genel olarak, kanıtların ağırlığı maribavirin genotoksik potansiyel sergilemediğini göstermektedir.

Üreme

Fertilite

Kombine fertilite ve embriyo-fetal gelişim çalışmasında sıçanlarda maribavirin fertilite üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Ancak, erkek sıçanlarda sperm düz çizgi hızında ≥ 100 mg/kg/gün dozlarında (bu, RHD'deki insan maruziyetinden daha düşük tahmin edilmektedir) azalmalar gözlemlenmiştir, ancak erkek fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim

Kombine fertilite ve embriyo-fetal gelişim çalışmasında sıçanlarda maribavir, teratojenik olmamış ve embriyo-fetal büyüme veya gelişme üzerinde 400 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda etki göstermemiştir. Tüm test edilen maribavir dozlarında, aynı zamanda maternal toksik olan, erken rezorpsiyonlardaki artış ve implantasyon sonrası kayıplar nedeniyle canlı fetüs sayısında azalma gözlemlenmiştir. En düşük doz, RHD'deki insan maruziyetinin yaklaşık yarısına karşılık gelmektedir. Sıçanlarda yapılan prenatal ve postnatal gelişim toksisite çalışmasında, maribavir dozlarının ≥ 150 mg/kg/gün'de kötü anne bakımına bağlı azalmış yavru hayatta kalma oranı ve gelişim aşamalarında gecikme (kulak kepçesi ayrılması, göz açılması ve preputial ayrılma) ile ilişkili azalmış vücut ağırlığı gözlenmiştir. Postnatal gelişim 50 mg/kg/gün'de etkilenmemiştir. F₁ neslinin fertilite ve çiftleşme performansı ile gebeliği sürdürme ve canlı yavruları doğurma yeteneği, 400 mg/kg/gün'e kadar etkilenmemiştir.

Tavşanlarda, maribavir 100 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (RHD'deki insan maruziyetinin yaklaşık 0,45 katı) teratojenik değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz (E460(i))

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama

Polivinil alkol (E1203)

Makrogol (polietilen glikol) (E1521)

Titanyum dioksit (E171)

Talk (E553b)

FD&C Mavi #1/Parlak Mavi FCF Alüminyum Lake

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk korumalı kapaklı, yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişeler.

28, 56 veya 112 (56'lık 2 şişe) film kaplı tabletten oluşan ambalaj boyutları.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya verilmeyebilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/519

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.11.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ