

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LIVTENCITY de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para LIVTENCITY

Comprimidos de LIVTENCITY (maribavir) para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2021

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Posología y administración, Administración (2.3) 9/2022

----- INDICACIONES Y USO -----

LIVTENCITY es un inhibidor de la cinasa pUL97 del citomegalovirus (CMV) indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 12 años y con un peso mínimo de 35 kg) con infección/enfermedad por CMV posterior al trasplante que es refractaria al tratamiento (con o sin resistencia genotípica) con ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet. (1, 8.4)

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

400 mg (dos comprimidos de 200 mg) por vía oral dos veces al día con o sin alimentos. (2.1, 2.2, 8.4)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

Comprimidos: 200 mg de maribavir. (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna. (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- LIVTENCITY puede antagonizar la actividad antiviral de ganciclovir y valganciclovir. No se recomienda la coadministración. (5.1, 7.1)
- Puede haber fracaso virológico durante y después del tratamiento con LIVTENCITY. Monitoree los niveles de ADN de CMV y verifique la resistencia si el paciente no responde al tratamiento. Algunas sustituciones en pUL97 asociadas con la resistencia de maribavir confieren resistencia cruzada a ganciclovir y valganciclovir. (5.2, 12.4, 14.1)

- El uso concomitante de LIVTENCITY y ciertos fármacos puede provocar interacciones farmacológicas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden provocar una reducción del efecto terapéutico de LIVTENCITY o reacciones adversas de los fármacos concomitantes. (5.1, 5.3, 7.1, 7.2, 7.3)
- LIVTENCITY tiene el potencial de incrementar las concentraciones farmacológicas de fármacos inmunosupresores que son sustratos de CYP3A4 y/o P-gp, en los que los cambios mínimos en la concentración pueden provocar eventos adversos graves (incluidos tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everolimus). Monitoree frecuentemente los niveles del fármaco inmunosupresor durante todo el tratamiento con LIVTENCITY, especialmente después del inicio y la interrupción de LIVTENCITY, y ajuste la dosis según sea necesario. (5.3)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Los eventos adversos más frecuentes (todos los grados, >10 %) en sujetos tratados con LIVTENCITY fueron alteración del gusto, náuseas, diarrea, vómitos y fatiga. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Takeda Pharmaceuticals America, Inc. al 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

----- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

- Consulte la información de prescripción completa para conocer las interacciones farmacológicas importantes con LIVTENCITY. (5.1, 5.3, 7)
- Coadministración con inductores potentes de CYP3A4: no se recomienda. Consulte la información de prescripción completa para conocer la modificación de dosificación cuando se coadministra con ciertos anticonvulsivos. (2.2, 7.3)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA.

Revisada: 9/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis recomendada
- Ajuste de dosificación cuando se coadministra con anticonvulsivos
- Administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Riesgo de reducción de la actividad antiviral cuando se coadministra con Ganciclovir y Valganciclovir
- Fracaso virológico durante el tratamiento y recidiva posterior al tratamiento
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Reducción de la actividad antiviral cuando se coadministra con Ganciclovir o Valganciclovir
- Posibilidad de que otros fármacos afecten a LIVTENCITY
- Posibilidad de que LIVTENCITY afecte a otros fármacos
- Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con LIVTENCITY

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Deterioro de la función renal
- Deterioro de la función hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética
- Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Tratamiento de adultos con infección/enfermedad por CMV posterior al trasplante que es resistente (con o sin resistencia genotípica) a Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir o Foscarnet

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

LIVTENCITY está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de 12 años o más y con un peso mínimo de 35 kg) con infección/enfermedad por CMV posterior al trasplante que es refractaria al tratamiento (con o sin resistencia genotípica) con ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.4), Estudios clínicos (14)*].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años o más y con un peso mínimo de 35 kg) es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) tomados por vía oral dos veces al día con o sin alimentos [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.4), Farmacología clínica (12.3), Estudios clínicos (14)*].

2.2 Ajuste de dosificación cuando se coadministra con anticonvulsivos

Si LIVTENCITY se administra de manera concomitante con carbamazepina, aumente la dosis de LIVTENCITY a 800 mg dos veces al día [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)*].

Si LIVTENCITY se administra de manera concomitante con fenitoína o fenobarbital, aumente la dosis de LIVTENCITY a 1200 mg dos veces al día [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)*].

2.3 Administración

Los comprimidos de liberación inmediata pueden tomarse enteros, dispersados o triturados por boca, o como comprimidos dispersados a través de una sonda nasogástrica u orogástrica (tamaño 10 o mayor de la escala francesa). La suspensión puede prepararse con antelación y almacenarse a temperatura ambiente durante hasta 8 horas.

Administración de los comprimidos dispersados o comprimidos triturados por boca

1. Coloque el número adecuado de comprimidos de la dosis recetada en un envase apropiado. Si lo desea, los comprimidos pueden triturarse. Agregue el volumen adecuado de agua potable (no se ha probado otro líquido) para preparar una suspensión (consulte la *Tabla 1 a continuación*).

Tabla 1: Número de comprimidos y volumen de agua potable necesarios para preparar una suspensión para la administración de los comprimidos dispersados o triturados por boca.

Dosis recomendada	Número de comprimidos de 200 mg	Volumen de agua potable
400 mg	Dos	30 ml
800 mg	Cuatro	60 ml
1200 mg	Seis	90 ml

2. Agite el envase suavemente para evitar que las partículas se asienten, y administre la suspensión antes de que se asiente. La mezcla tendrá un sabor amargo.

3. Enjuague el envase con 15 ml de agua potable y administre el agua del enjuague.

4. Repita el paso 3. Confirme visualmente que no hayan quedado partículas en el envase. Si quedan partículas, repita el paso 3.

Administración de los comprimidos dispersados a través de una sonda nasogástrica (NG) o sonda orogástrica (OG)

1. Quite la tapa (si corresponde) y el émbolo de una jeringa compatible con extremo de catéter de 50 o 60 ml o equivalente. Agregue dos comprimidos en el cuerpo de la jeringa y vuelva a colocar el émbolo en la jeringa. Solo se pueden administrar dos comprimidos por vez mediante NG u OG.

2. Extraiga 30 ml de agua potable (no se han probado otros líquidos) con la jeringa y sosténgala con la punta hacia arriba. Tire un poco más del émbolo hasta una posición de mayor volumen para tener algo de espacio de aire en la jeringa. Vuelva a colocar la tapa en la jeringa (si corresponde). Agite bien la jeringa (con cuidado de no derramar el contenido) durante unos 30 a 45 segundos o hasta que los comprimidos estén completamente dispersados.

3. Una vez que los comprimidos estén completamente dispersados en la jeringa, retire nuevamente la tapa de la jeringa (si corresponde) y conecte la jeringa a una sonda NG u OG y administre la dispersión antes de que se asiente.

4. Extraiga 15 ml de agua con la misma jeringa y enjuague a través de la misma sonda NG u OG.

5. Repita el paso 4 y asegúrese de que no queden partículas en la jeringa mediante una inspección visual. Si quedan partículas, repita el paso 4.

6. Para las dosis de 800 mg (cuatro comprimidos de 200 mg) y 1200 mg (seis comprimidos de 200 mg) [consulte *Posología y Administración (2.2)*], repita los pasos 1 a 5 hasta alcanzar la dosis recetada. Se pueden usar la misma jeringa y la misma sonda NG u OG.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimido: de 200 mg, azul, de forma oval y convexa que tiene grabado "SHP" en un lado y "620" en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de reducción de la actividad antiviral cuando se coadministra con Ganciclovir y Valganciclovir

LIVTENCITY puede antagonizar la actividad antiviral de ganciclovir y valganciclovir al inhibir la cinasa pUL97 de CMV humano, que es necesaria para la activación/fosforilación de ganciclovir y valganciclovir. No se recomienda la coadministración de LIVTENCITY con ganciclovir o valganciclovir [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1) y Microbiología (12.4)*].

5.2 Fracaso virológico durante el tratamiento y recidiva posterior al tratamiento

Puede haber fracaso virológico debido a la resistencia durante y después del tratamiento con LIVTENCITY. La recidiva virológica durante el período posterior al tratamiento generalmente se produjo en el plazo de 4 a 8 semanas después de la interrupción del tratamiento. Algunas sustituciones en pUL97 asociadas con resistencia a maribavir confieren resistencia cruzada a ganciclovir y valganciclovir. Monitoree los niveles de ADN de CMV y verifique la resistencia a maribavir si el paciente no responde al tratamiento o tiene recidivas [consulte *Microbiología (12.4) y Estudios clínicos (14.1)*].

5.3 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de LIVTENCITY y ciertos fármacos puede provocar interacciones farmacológicas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden provocar una reducción del efecto terapéutico de LIVTENCITY o reacciones adversas de los fármacos concomitantes [consulte *Interacciones farmacológicas (7)*]. Consulte la *Tabla 4* para conocer los pasos para prevenir o manejar estas interacciones farmacológicas significativas posibles o conocidas, incluidas las recomendaciones de dosificación. Considere el potencial de interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con LIVTENCITY; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con LIVTENCITY y monitoree las reacciones adversas.

Maribavir es metabolizado principalmente por CYP3A4. Se espera que los fármacos que son inductores potentes de CYP3A4 disminuyan las concentraciones plasmáticas de maribavir y pueden dar lugar a una reducción de la respuesta virológica; por lo tanto, no se recomienda coadministrar LIVTENCITY con estos fármacos, excepto para anticonvulsivos seleccionados [consulte *Dosificación y administración (2.2) e Interacciones farmacológicas (7.3)*].

Uso con fármacos inmunosupresores

LIVTENCITY tiene el potencial de incrementar las concentraciones farmacológicas de fármacos inmunosupresores que son sustratos de CYP3A4 y/o P-gp, en los que los cambios mínimos en la concentración pueden provocar eventos adversos graves (incluidos tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everolimus). Monitoree frecuentemente los niveles del fármaco inmunosupresor durante todo el tratamiento con LIVTENCITY, especialmente tras el inicio y después de la interrupción de LIVTENCITY, y ajuste la dosis de inmunosupresor según sea necesario. [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3) and Farmacología clínica (12.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de LIVTENCITY se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo en el que se aleatorizaron 352 receptores adultos de trasplantes, y tratados con LIVTENCITY (N=234) o con tratamiento asignado por el investigador (Investigator-Assigned Treatment, IAT) consistente en monoterapia o terapia dual con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, o cidofovir administrado por el investigador (N=116) durante un máximo de 8 semanas tras un diagnóstico de infección por CMV/enfermedad resistente al tratamiento (con o sin resistencia genotípica) con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir. Las duraciones medias (SD) del tratamiento para LIVTENCITY y la IAT fueron de 48.6 (± 13.82) y 31.2 (± 16.91) días, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes que se produjeron en más del 10 % de los sujetos que recibieron LIVTENCITY se describen en la *Tabla 2*.

Tabla 2: Eventos adversos (todos los grados) informados en >10 % de los sujetos del grupo de LIVTENCITY en el ensayo 303

Evento adverso	LIVTENCITY N=234 (%)	IAT ^a N=116 (%)
Alteración del gusto ^b	46	4
Náuseas	21	22
Diarrea	19	21
Vómitos	14	16
Fatiga	12	9

^a El tratamiento asignado por el investigador (Investigator-Assigned Treatment, IAT) incluyó monoterapia o terapia dual con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir según la dosis administrada por el investigador

^b La alteración del gusto incluye los siguientes términos preferidos informados: ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto

Hubo proporciones similares de sujetos que experimentaron eventos adversos graves (38 % en el grupo de LIVTENCITY y 37 % en el grupo de IAT). El evento adverso grave más

frecuente en ambos grupos de tratamiento se produjo en la clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) de Infecciones e infestaciones (23 % en el grupo de LIVTENCITY y 15 % en el grupo de IAT), y la infección y la enfermedad por CMV fueron las más frecuentes en ambos grupos.

Una mayor proporción de sujetos en el grupo de IAT interrumpió el medicamento del estudio debido a un evento adverso en comparación con el grupo de LIVTENCITY (32 % en el grupo de IAT frente a 13 % en el grupo de LIVTENCITY). Las causas informadas con mayor frecuencia que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio fueron neutropenia (9 %) y daño renal agudo (5 %) en el grupo de IAT y disgeusia, diarrea, náuseas y recurrencia de la enfermedad subyacente (cada una informada al 1 %) en el grupo de LIVTENCITY.

Se produjo alteración del gusto en el 46 % de los sujetos tratados con LIVTENCITY. Estos eventos rara vez llevaron a la interrupción de LIVTENCITY (1 %) y, para el 37 % de los sujetos, estos eventos se resolvieron durante la terapia (43 días de media de duración; rango de 7 a 59 días). En el caso de los sujetos con alteraciones del gusto en curso después de la interrupción del fármaco, la resolución se produjo en el 89 %. En sujetos con resolución de los síntomas después de la interrupción del fármaco, la media de la duración de los síntomas sin tratamiento fue de 6 días (rango de 2 a 85 días).

Anomalías de laboratorio

Las anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en sujetos con infecciones por CMV resistentes al tratamiento (con o sin resistencia genotípica) en el Ensayo 303 se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio seleccionadas informadas en el ensayo 303

Parámetro de laboratorio	LIVTENCITY N=234 n (%)	IAT N=116 n (%)
Neutrófilos (células/ μ l)		
< 500	4 (2)	4 (3)
\geq 500 a <750	7 (3)	7 (6)
\geq 750 a <1000	10 (4)	6 (5)
Hemoglobina (g/dl)		
<6.5	3 (1)	1 (1)
\geq 6.5 a <8.0	34 (15)	23 (20)
\geq 8.0 a <9.5	76 (32)	33 (28)
Plaquetas (células/ μ l)		
<25 000	11 (5)	6 (5)
\geq 25 000 a <50 000	27 (12)	10 (9)
\geq 50 000 a <100 000	41 (18)	20 (17)
Creatinina (mg/dl)		
>2.5	16 (7)	12 (10)
>1.5 a \leq 2.5	78 (33)	29 (25)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Reducción de la actividad antiviral cuando se coadministra con Ganciclovir o Valganciclovir

No se recomienda coadministrar LIVTENCITY con valganciclovir/ganciclovir (vGCV/GCV). LIVTENCITY puede antagonizar la actividad antiviral de ganciclovir y valganciclovir al inhibir la cinasa pUL97 de CMV humano, que es necesaria para la activación/fosforilación de ganciclovir y valganciclovir [consulte Advertencias and precauciones (5.1) and Microbiología (12.4)].

Comprimidos de LIVTENCITY (maribavir)

Tabla 4: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas^a

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antiarrítmicos		
Digoxina ^b	↑ Digoxina	Se debe tener precaución cuando se coadministran LIVTENCITY y digoxina. Monitoree las concentraciones séricas de digoxina. Es posible que tenga que reducirse la dosis de digoxina al coadministrarse con LIVTENCITY ^c .
Anticonvulsivos		
Carbamazepina	↓ Maribavir	Es recomendable ajustar la dosis de LIVTENCITY a 800 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina.
Fenobarbital	↓ Maribavir	Es recomendable ajustar la dosis de LIVTENCITY a 1200 mg dos veces al día cuando se coadministra con fenobarbital.
Fenitoína	↓ Maribavir	Es recomendable ajustar la dosis de LIVTENCITY a 1200 mg dos veces al día cuando se coadministra con fenitoína.
Antimicrobianos		
Rifabutina	↓ Maribavir	No se recomienda la coadministración de LIVTENCITY y rifabutina debido al potencial de disminución de la eficacia de LIVTENCITY.
Rifampicina ^b	↓ Maribavir	No se recomienda coadministrar LIVTENCITY y rifampicina debido al potencial de disminución de la eficacia de LIVTENCITY.
Productos a base de hierbas		
Hierba de San Juan	↓ Maribavir	No se recomienda coadministrar LIVTENCITY y hierba de San Juan debido al potencial de disminución de la eficacia de LIVTENCITY.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Rosuvastatina ^c	↑ Rosuvastatina	Debe monitorearse atentamente al paciente para detectar eventos relacionados con la rosuvastatina, especialmente la aparición de miopatía y rabdomiólisis ^c .
Inmunosupresores		
Ciclosporina	↑ Ciclosporina	Monitoree frecuentemente los niveles de ciclosporina durante todo el tratamiento con LIVTENCITY, especialmente después del inicio y la interrupción de LIVTENCITY, y ajuste la dosis según sea necesario ^c .
Everolimus	↑ Everolimus	Monitoree frecuentemente los niveles de everolimus durante todo el tratamiento con LIVTENCITY, especialmente después del inicio y la interrupción de LIVTENCITY, y ajuste la dosis según sea necesario ^c .
Sirolimus	↑ Sirolimus	Monitoree frecuentemente los niveles de sirolimus durante todo el tratamiento con LIVTENCITY, especialmente después del inicio y la interrupción de LIVTENCITY, y ajuste la dosis según sea necesario ^c .
Tacrolimus ^b	↑ Tacrolimus	Monitoree frecuentemente los niveles de tacrolimus durante todo el tratamiento con LIVTENCITY, especialmente después del inicio y la interrupción de LIVTENCITY, y ajuste la dosis según sea necesario ^c .

↓=reducción, ↑=incremento

^a Esta tabla no incluye a todos los datos.

^b La interacción entre LIVTENCITY y el fármaco concomitante se evaluó en un estudio clínico [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

^c Consulte la información de prescripción respectiva.

7.2 Posibilidad de que otros fármacos afecten a LIVTENCITY

Maribavir es un sustrato de CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY con inductores potentes de CYP3A4, excepto para anticonvulsivos seleccionados [consulte *Posología y administración* (2.2) e *Interacciones farmacológicas* (7.3)].

7.3 Posibilidad de que LIVTENCITY afecte a otros fármacos

Maribavir es un inhibidor débil de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P y la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP). La coadministración de LIVTENCITY con fármacos que son sustratos sensibles de CYP3A, P-gp y BCRP puede provocar un incremento clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de estos sustratos (consulte la Tabla 4). La Tabla 4 proporciona una lista de interacciones farmacológicas establecidas o potencialmente significativas desde el punto de vista clínico, en función de estudios clínicos de interacciones farmacológicas o interacciones previstas debido a la magnitud prevista de la interacción y el potencial de eventos adversos graves o disminución de la eficacia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Farmacología clínica* (12.3)].

7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con LIVTENCITY

No se observaron interacciones clínicamente significativas en los estudios clínicos de interacción farmacológica de LIVTENCITY y ketoconazol, antiácido, cafeína, S-warfarina, voriconazol, dextrometorfano o midazolam [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de datos adecuados sobre seres humanos para establecer si LIVTENCITY representa un riesgo para los desenlaces de los embarazos. En estudios de reproducción animal, la supervivencia embrionaria disminuyó en ratas, pero no en conejos, con menores exposiciones a maribavir que las observadas en seres humanos con la dosis recomendada en seres humanos (recommended human dose, RHD) (consulte *Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo de malformaciones congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de malformaciones congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario, se administró maribavir a ratas macho y hembra a dosis orales de 100, 200 o 400 mg/kg/día. Las hembras recibieron dosis durante 15 días consecutivos antes del apareamiento, durante todo el apareamiento y hasta el día de gestación (DG) 17, mientras que los machos recibieron dosis 29 días antes del apareamiento y durante el apareamiento. Se observó una disminución en la cantidad de fetos viables y un incremento en las reabsorciones tempranas y pérdidas posteriores a la implantación con ≥ 100 mg/kg/día (en exposiciones de aproximadamente la mitad de la exposición humana a la RHD). Se observó una reducción intermitente del aumento de peso corporal en hembras embarazadas con ≥ 200 mg/kg/día. Maribavir no tuvo ningún efecto en el crecimiento o desarrollo embrionario en niveles de dosis de hasta 400 mg/kg/día, en exposiciones similares a las observadas en seres humanos con la RHD.

No se observaron efectos toxicológicos significativos en el crecimiento o desarrollo embrionario en conejos cuando se administró maribavir en dosis orales de hasta 100 mg/kg/día desde el DG 8 al día 20, en exposiciones de aproximadamente la mitad de la exposición humana a la RHD.

En el estudio de toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal, se administró maribavir a ratas embarazadas en dosis orales de 50, 150 o 400 mg/kg/día desde el DG 7 hasta el día posnatal (DPN) 21. Se observó una demora en los hitos del desarrollo, incluido el desprendimiento del pabellón auditivo con dosis ≥ 150 mg/kg/día y apertura ocular y separación prepuccial asociadas con una reducción del aumento de peso corporal de la descendencia con 400 mg/kg/día. Además, se observó una disminución de la supervivencia fetal y la pérdida de descendencia debido a toxicidad materna y deficiente atención materna, respectivamente, con dosis ≥ 150 mg/kg/día. No se observaron efectos con 50 mg/kg/día (que se estima que es menor que la exposición humana a la RHD). No se observaron efectos en la cantidad de descendientes, la proporción de machos, la cantidad de descendientes vivos ni la supervivencia hasta el DPN 4 con ninguna dosis en los descendientes nacidos de la segunda generación.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si maribavir o sus metabolitos están presentes en la leche materna humana o animal, afectan la producción de leche o tienen efectos en el lactante. El desarrollo y los beneficios para la salud de la lactancia materna deben considerarse

Comprimidos de LIVTENCITY (maribavir)

junto con la necesidad clínica de la madre de tener LIVTENCITY y cualquier posible efecto adverso para el lactante.

8.4 Uso pediátrico

El régimen de administración de dosis recomendado en pacientes pediátricos de 12 años o más y con un peso mínimo de 35 kg es el mismo que en adultos. El uso de LIVTENCITY en este grupo etario se basa en lo siguiente:

- La evidencia de estudios controlados de LIVTENCITY en adultos
- El modelado y la simulación de farmacocinética (PK) poblacional que demuestra que la edad y el peso corporal no tuvieron un efecto clínicamente significativo en las exposiciones plasmáticas de LIVTENCITY
- Se espera que la exposición a LIVTENCITY sea similar entre adultos y niños de 12 años o más y que pesen al menos 35 kg
- El curso de la enfermedad es similar entre los pacientes pediátricos y adultos para permitir la extrapolación de datos en pacientes adultos a pacientes pediátricos [consulte Posología y administración (2.2), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)]

La seguridad y efectividad de LIVTENCITY no se han establecido en niños menores de 12 años.

8.5 Uso geriátrico

No es necesario ajustar la dosis para pacientes mayores de 65 años en función de los resultados del análisis de farmacocinética poblacional [consulte Farmacología clínica (12.3)] y datos de eficacia y seguridad de los estudios clínicos. En el estudio clínico 303, 54 pacientes de 65 años o más recibieron tratamiento con LIVTENCITY. La seguridad, efectividad y farmacocinética fueron consistentes entre los pacientes mayores (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes (< 65 años).

8.6 Deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis de LIVTENCITY para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [consulte Farmacología clínica (12.3)]. No se ha estudiado la administración de LIVTENCITY en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), incluidos los pacientes en diálisis.

8.7 Deterioro de la función hepática

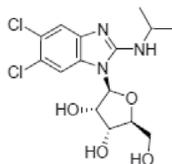
No es necesario ajustar la dosis de LIVTENCITY para pacientes con insuficiencia hepática leve (clase B en la escala Child-Pugh) o moderada (clase A en la escala Child-Pugh) [consulte Farmacología clínica (12.3)]. No se ha estudiado la administración de LIVTENCITY en pacientes con insuficiencia hepática grave.

10 SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto específico conocido para la LIVTENCITY. Si ocurre una sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar reacciones adversas e iniciar un tratamiento sintomático adecuado. Debido a la alta unión con proteínas plasmáticas de LIVTENCITY, es poco probable que la diálisis reduzca significativamente las concentraciones plasmáticas de LIVTENCITY.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de LIVTENCITY contienen maribavir, un inhibidor de la proteína cinasa pUL97 del benzimidazol ribósido CMV. El nombre químico de maribavir es 5,6-dicloro-N-(1-metiletil)-1- β -L-ribofuranosyl-1H-benzimidazol-2-amina y la fórmula estructural es:



La fórmula molecular del maribavir es $C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$ y su peso molecular es 376.23.

Cada comprimido de 200 mg para administración oral contiene 200 mg de maribavir y los siguientes ingredientes inactivos: Azul FD&C N° 1, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, glicolato de almidón sódico, dióxido de titanio y talco.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

LIVTENCITY es un fármaco antiviral contra el CMV humano [consulte Microbiología (12.4)].

12.2 Farmacodinámica

Exposición-respuesta

En estudios de determinación de dosis que evaluaron dosis de 400 mg dos veces al día y dosis dos veces al día de dos y tres veces la dosis recomendada, no se observó una relación exposición-respuesta para la carga viral o la probabilidad de ADN de CMV en plasma no cuantificable.

En el ensayo 303 de fase 3, que evaluó una dosis de maribavir de 400 mg dos veces al día, el incremento de la exposición al maribavir no se asoció con un incremento de la probabilidad de ADN de CMV en plasma <LIDC (límite inferior de cuantificación) confirmado en la semana 8.

Electrofisiología cardíaca

En tres veces la dosis recomendada (aproximadamente el doble de la concentración máxima observada después de la dosis recomendada), LIVTENCITY no prolonga el intervalo QT en ninguna medida clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

La actividad farmacológica de LIVTENCITY se debe al fármaco original. Tras la administración oral, la exposición plasmática de maribavir ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC [área bajo concentración]) aumentó aproximadamente de manera proporcional a la dosis después de una dosis única de 50 a 1600 mg (0.125 a cuatro veces la dosis recomendada) y dosis múltiples de hasta 2400 mg por día (tres veces la dosis diaria recomendada). La PK de maribavir es independiente del tiempo. Con la administración dos veces al día, se alcanza el equilibrio estacionario en un plazo de 2 días, con relaciones de acumulación medias de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC que oscilan entre 1.37 y 1.47.

Las propiedades farmacocinéticas de maribavir tras la administración de LIVTENCITY se muestran en la Tabla 5. Los parámetros farmacocinéticos de las dosis múltiples se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 5: Propiedades farmacocinéticas de maribavir

Absorción ^a	
$T_{m\acute{a}x}$ (h), mediana	1.0 a 3.0
Distribución	
Volumen de distribución en equilibrio estacionario aparente medio (V_{ss} , L)	27.3
% unido a proteínas plasmáticas humanas	98.0 en el intervalo de concentración de 0.05 a 200 $\mu\text{g/ml}$
Proporción sangre-plasma	1.37
Eliminación	
Principal vía de eliminación	Metabolismo hepático
Vida media ($t_{1/2}$) en pacientes con trasplantes (h), media	4.32
Depuración oral (Oral clearance, CL/F) en pacientes con trasplantes (l/h), media	2.85
Metabolismo	
Vías metabólicas ^b	CYP3A4 (mayor) y CYP1A2 (menor)
Excreción	
% de la dosis excretada como total ¹⁴ C (fármaco sin cambios) en orina ^c	61 (<2)
% de la dosis excretada como total ¹⁴ C (fármaco sin cambios) en las heces ^c	14 (5.7)

^a Cuando se toma por vía oral con una comida con un contenido moderado de grasa en comparación con tomarlo en ayunas, el $ABC_{0-\infty}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ (proporción de la media geométrica [IC del 90 %] de maribavir son 0.864 [0.804, 0.929] y 0.722 [0.656, 0.793], respectivamente).

^b Los estudios in vitro han mostrado que el maribavir se biotransforma en un metabolito inactivo circulante importante: VP 44469 (metabolito N-desalquilado), con una proporción metabólica de 0.15 - 0.20.

^c Dosificación en el estudio de equilibrio de masas: administración de dosis única de [¹⁴C] solución oral de maribavir 400 mg que contiene 200 nCi de radiactividad total.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de maribavir

Media geométrica (%CV) ^a		
$ABC_{0-\tau}$ ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	C_{τ} ($\mu\text{g/ml}$)
128 (50.7 %)	17.2 (39.3 %)	4.90 (89.7 %)

CV = coeficiente de variación; $C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima; $ABC_{0-\tau}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo durante un intervalo de administración de dosis; C_{τ} = concentración al final de un intervalo de administración de dosis.

^a Valores de parámetros farmacocinéticos basados en estimaciones post-hoc del modelo farmacocinético poblacional de maribavir en pacientes con trasplantes con CMV que recibieron 400 mg de LIVTENCITY dos veces al día con o sin alimentos.

^b τ es el intervalo de administración de dosis de maribavir: 12 horas

Poblaciones específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del maribavir en función de la edad (18 a 79 años), el sexo, la raza (caucásica, negra, asiática u otras), el origen étnico (hispano/latino o no hispano/latino), el peso corporal (36 a 141 kg), la insuficiencia renal leve a grave (depuración de creatinina medida oscilante entre 12 y 70 ml/min) o la clase B de insuficiencia hepática a moderada (deterioro hepático de clase B).

Pacientes pediátricos

No se ha evaluado la farmacocinética de maribavir en pacientes menores de 18 años.

Comprimidos de LIVTENCITY (maribavir)

Usando modelos y simulación, se espera que el régimen de administración de dosis recomendado resulte en exposiciones plasmáticas comparables en equilibrio estacionario de maribavir en pacientes de 12 años y más y que pesen al menos 35 kg según lo observado en adultos [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Interacciones farmacológicas

En función de estudios in vitro, el metabolismo de maribavir no está mediado por CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A10 o UGT2B15. El transporte de maribavir no está mediado por el polipéptido transportador de aniones orgánicos (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1, OATP1B3 o la bomba exportadora de sales biliares (bile salt export pump, BESP).

En concentraciones clínicamente relevantes, no se esperan interacciones clínicamente significativas cuando LIVTENCITY se coadministra con sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4; uridina difosfato-glucuroniltransferasa (UGT)1AGT1C19, CYP2UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, P-gp; BSEP; proteína de extrusión multifármacos y toxinas (MATE)1/2K; transportadores orgánicos de aniones (OAT)1 y OAT3; transportadores orgánicos de cationes (OCT)1 y OCT2; OATP1B1 y OATP1B3. En un estudio clínico de coctel de interacción farmacológica, la administración concomitante con maribavir no tuvo efecto en los sustratos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4.

Se realizaron estudios de interacción farmacológica con LIVTENCITY y otros fármacos que probablemente se puedan administrar de manera concomitante para interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la coadministración de otros fármacos sobre la farmacocinética de maribavir se resumen en la Tabla 7, y los efectos de maribavir sobre la farmacocinética de los fármacos coadministrados se resumen en la Tabla 8.

Las recomendaciones de dosificación como resultado de las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones farmacológicas potencialmente significativas con LIVTENCITY se proporcionan en la Tabla 4 [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)*].

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

La actividad antiviral del maribavir está mediada por la inhibición competitiva de la actividad de la proteína cinasa de la enzima humana de CMV pUL97, que provoca la inhibición de la fosforilación de proteínas. Maribavir inhibió la proteína cinasa pUL97 wild-type en un ensayo bioquímico con un valor de IC_{50} de 0,003 μ M. Maribavir y sus derivados 5'-monofosfato y 5'-trifosfato a 100 μ M no tuvieron un efecto significativo en la incorporación de trifosfato desoxinucleósido por la ADN polimerasa de CMV humano. A una concentración de 100 μ M, ni el maribavir ni su derivado 5'-trifosfato inhibieron el delta de la ADN polimerasa de CMV; sin embargo, el derivado 5'-monofosfato inhibió la incorporación de la polimerasa delta de los 4 dNTP naturales en aproximadamente un 55 %.

Actividad antiviral

Maribavir inhibió la replicación de CMV humano en ensayos de reducción de rendimiento de virus, hibridación del ADN y de reducción de placas en líneas celulares de fibroblastos pulmonares humanos (MRC-5), riñón embrionario humano (HEK) y fibroblastos de prepucio humano (MRHF). Los valores de EC_{50} oscilaron entre 0.03 y 2.2 μ M según la línea celular y el criterio de valoración del ensayo. También se ha evaluado la actividad antiviral del maribavir en cultivos celulares contra aislados clínicos de CMV. Los valores de la mediana de EC_{50} fueron 0.1 μ M (n=10, rango 0.03-0.13 μ M) y 0.28 μ M (n=10, rango 0.12-0.56 μ M) utilizando ensayos de hibridación de ADN y reducción de placas, respectivamente. No se observó una diferencia significativa en los valores de EC_{50} entre los cuatro genotipos de la glucoproteína B de CMV humano (N = 2, 1, 4 y 1 para gB1, gB2, gB3 y gB4, respectivamente).

Combinación de actividad antiviral

Al evaluarse maribavir en combinación con otros compuestos antivirales, se observó antagonismo de la actividad antiviral en combinación con ganciclovir. No se observó antagonismo con cidofovir, foscarnet, letermovir y rapamicina en los valores de EC_{50} de los fármacos. La actividad de la cinasa pUL97 inhibida por maribavir es necesaria para la activación de valganciclovir/ganciclovir.

Tabla 7: Cambios en la farmacocinética de LIVTENCITY en presencia de fármacos administrados de forma concomitante

Fármaco y régimen coadministrados	Régimen de LIVTENCITY	N	Proporción de la media geométrica (IC del 90 %) de la PK DE LIVTENCITY con/sin Fármaco coadministrado [Sin efecto=1.00]			
			ABC	C _{máx}	C _{tau} ^c	
Anticonvulsivos						
Carbamazepina ^a	400 mg una vez al día	800 mg dos veces al día 400 mg dos veces al día	200	1.40 (1.09; 1.67)	1.53 (1.22; 1.79)	1.05 (0.71; 1.40)
Fenobarbital ^a	100 mg una vez al día	1200 mg dos veces al día 400 mg dos veces al día	200	1.80 (1.18; 2.35)	2.17 (1.69; 2.57)	0.94 (0.22; 1.97)
Fenitoína ^a	300 mg una vez al día	1200 mg dos veces al día 400 mg dos veces al día	200	1.70 (1.06; 2.46)	2.05 (1.49; 2.63)	0.89 (0.26; 2.04)
Antimicobacterianos						
Rifampina	600 mg una vez al día	400 mg dos veces al día	14	0.40 (0.36; 0.44)	0.61 (0.52; 0.72)	0.18 (0.14; 0.25)
Antimicóticos						
Ketoconazol	400 mg dosis única	400 mg dosis única	19	1.53 (1.44; 1.63)	1.10 (1.01; 1.19)	-
Antiácidos						
Hidróxido de aluminio y antiácido de hidróxido de magnesio	20 ml ^b dosis única	100 mg dosis única	15	0.89 (0.83; 0.96)	0.84 (0.75; 0.94)	-

^a En función de los resultados del modelo farmacocinético basado en parámetros fisiológicos de 10 ensayos de 20 sujetos cada uno. El régimen de administración de la dosis de maribavir y las proporciones de media geométrica (percentil 5, percentil 95) corresponden a la dosis ajustada de maribavir con inductor frente a 400 mg dos veces al día sin inductor.

^b Contiene 800 mg de hidróxido de aluminio e 800 mg de hidróxido de magnesio.

^c tau es el intervalo de administración de la dosis de maribavir: 12 horas

Tabla 8: Interacciones farmacológicas: Cambios en la farmacocinética de LIVTENCITY en presencia de LIVTENCITY 400 mg dos veces al día

Fármaco y régimen coadministrados	N	Proporción de la media geométrica (IC del 90 %) de PK del fármaco coadministrado con/sin LIVTENCITY [Sin efecto=1.00]			
		ABC	C _{máx}	C _{tau}	
Inmunosupresores					
Tacrolimus	Dosis estable, dos veces al día (dosis diaria total: 0.5-16 mg)	20	1.51 (1.39; 1.65)	1.38 (1.20; 1.57)	1.57 (1.41; 1.74)
Sustrato de la P-gp					
Digoxina	0.5 mg dosis única	18	1.21 (1.10; 1.32)	1.25 (1.13; 1.38)	-

Comprimidos de LIVTENCITY (maribavir)

Resistencia viral

En cultivo celular

La selección del virus resistente a maribavir en el cultivo celular y la caracterización genotípica más fenotípica de estos han identificado sustituciones de aminoácidos que confieren una susceptibilidad reducida a maribavir. Las sustituciones identificadas en pUL97 incluyen L337M, V353A, L397R, T409M, y H411L/N/Y. Estas sustituciones confieren reducciones en la susceptibilidad que varían de 3.5 a >200 veces. También se identificaron sustituciones en pUL27:R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC y 301-311del. Estas sustituciones confieren reducciones en la susceptibilidad que varían de 1.7 a 4.8 veces.

En estudios clínicos

En el estudio de fase 2 202 que evaluó maribavir en 120 receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) o trasplante de órganos sólidos (solid organ transplant, SOT) con resistencia fenotípica a valganciclovir/ganciclovir, se realizó un análisis de secuencia de ADN de una región seleccionada de pUL97 (aminoácidos 270 a 482) y pUL27 (aminoácidos 108 a 424) en 34 muestras virológicas combinadas de fracaso virológico. Hubo 25 pacientes con sustitución/sustituciones asociada(s) con la resistencia a maribavir emergente del tratamiento en pUL97 F342Y (reducción de 4.5 veces en la susceptibilidad), T409M (reducción de 78 veces), H411L/Y (reducción de 69 y 12 veces) y/o C480F (reducción de 224 veces).

En el estudio 303 de fase 3 que evaluó maribavir en pacientes con resistencia fenotípica a valganciclovir/ganciclovir, se realizó un análisis de secuencia de ADN de todas las regiones codificantes de pUL97 y pUL27 en 134 secuencias pareadas de pacientes tratados con maribavir. Las sustituciones de pUL97 emergentes del tratamiento F342Y (4.5 veces), T409M (78 veces), H411L/N/Y (69, 9 y 12 veces, respectivamente) y/o C480F (224 veces) se detectaron en 58 sujetos (47 sujetos fueron fracasos durante el tratamiento y 11 sujetos fueron recidivas). Un sujeto con la sustitución pUL27 L193F (reducción de 2.6 veces de la susceptibilidad al maribavir) al inicio no cumplió con el criterio de valoración principal.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre maribavir y ganciclovir/valganciclovir en el cultivo celular y en estudios clínicos.

Las sustituciones F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L y Y617del asociadas con la resistencia a pUL97, reducen la susceptibilidad a maribavir >4.5 veces. No se han evaluado otras vías de resistencia al vGCV/GCV para determinar la resistencia cruzada al maribavir. Las sustituciones de la ADN polimerasa del pUL54 que confieren resistencia al vGCV/GCV, cidofovir o foscarnet se mantuvieron susceptibles al maribavir.

Las sustituciones pUL97 F342Y y C480F son sustituciones asociadas con la resistencia emergente del tratamiento con maribavir que confieren una susceptibilidad reducida >1.5 veces a la vGCV/GCV, una reducción multiplicativa asociada con la resistencia fenotípica a la vGCV/GCV. No se ha determinado que esta resistencia cruzada a vGCV/GCV sea clínicamente significativa para estas sustituciones. El virus resistente a maribavir se mantuvo susceptible a cidofovir y foscarnet. Además, no hay informes de ninguna sustitución asociada con la resistencia al maribavir pUL27 sometido a evaluación para la resistencia cruzada a vGCV/GCV, cidofovir o foscarnet. Dada la falta de sustituciones asociadas con la resistencia para estos fármacos que corresponden a pUL27, no se espera resistencia cruzada para las sustituciones de pUL27-maribavir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas que recibieron dosis orales de hasta 150 y 100 mg/kg/día, respectivamente. Maribavir no fue carcinogénico en ratas en ninguna de las dosis evaluadas, lo que corresponde a exposiciones a maribavir menores que la exposición humana a la RHD. Con 150 mg/kg/día solo en ratones macho, se observó un incremento de la incidencia de hemangioma, hemangiosarcoma y hemangioma/hemangiosarcoma combinados en múltiples tejidos, a exposiciones menores que la exposición humana a la RHD. No hubo hallazgos carcinogénicos en ratones macho con ≤75 mg/kg/día y ratones hembra con ninguna dosis.

Mutagenicidad

Maribavir fue negativo en un ensayo de mutación bacteriana y en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo*. Maribavir fue positivo en ausencia de actividad metabólica en el ensayo de linfoma de ratón, y los resultados fueron equívocos en presencia de actividad metabólica.

Deterioro de la fertilidad

Si bien se observó una disminución en la velocidad de la línea recta de los espermatozoides en los machos (con exposiciones de maribavir menores a las observadas en seres humanos con la RHD), no hubo efectos en la fertilidad de machos o hembras en un estudio combinado oral de fertilidad y embriofetal en ratas a las que se administró maribavir a dosis de hasta 400 mg/kg/día [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento de adultos con infección/enfermedad por CMV posterior al trasplante que es resistente (con o sin resistencia genotípica) a Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir o Foscarnet

LIVTENCITY se evaluó en un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado por principio activo (NCT02931539, Ensayo 303) para evaluar la eficacia y la seguridad de LIVTENCITY en comparación con el tratamiento asignado por el investigador (Investigator-Assigned Treatment, IAT) (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir) en 352 receptores de HSCT o SOT con infecciones por CMV que fueron resistentes al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir, incluidas las infecciones por CMV con o sin resistencia confirmada a 1 o más de las IAT. Los sujetos con enfermedad por CMV que afectaba al sistema nervioso central, incluida la retina, fueron excluidos del estudio.

Los sujetos fueron estratificados por tipo de trasplante (HSCT o SOT) y niveles de ADN de CMV en la selección y luego fueron aleatorizados en una proporción de asignación 2:1 para recibir LIVTENCITY 400 mg dos veces al día o IAT según la dosis administrada por el investigador durante un máximo de 8 semanas. Después de completar el período de tratamiento, los sujetos ingresaron en una fase de seguimiento de 12 semanas.

La edad media de los sujetos del ensayo fue de 53 años y la mayoría de los sujetos eran hombres (61 %), blancos (76 %) y no hispanos ni latinos (83 %), con distribuciones similares entre los dos grupos de tratamiento. El tratamiento más frecuente utilizado en el grupo de IAT fue foscarnet, que se administró a 47 (41 %) sujetos seguido de ganciclovir o valganciclovir, cada uno administrado a 28 (24 %) sujetos. Cidofovir se administró a 6 sujetos, la combinación de foscarnet y valganciclovir a 4 sujetos y la combinación de foscarnet y ganciclovir a 3 sujetos. Las características iniciales de la enfermedad se resumen en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Resumen de las características iniciales de la enfermedad en el ensayo 303

Característica	LIVTENCITY 400 mg dos veces al día N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
Tipo de trasplante		
HSCT	93 (40)	48 (41)
SOT	142 (60)	69 (59)
Riñón	74 (52)	32 (46)
Pulmón	40 (28)	22 (32)
Corazón	14 (10)	9 (13)
Otros (múltiple, hígado, páncreas, intestino)	14 (10)	6 (9)
Niveles de ADN de CMV		
Bajo (<9100 UI/ml)	153 (65)	85 (73)
Intermedio (≥9100 a <91 000 UI/ml)	68 (29)	25 (21)
Alto (≥91 000 UI/ml)	14 (6)	7 (6)
Infección sintomática por CMV confirmada al inicio		
No	214 (91)	109 (93)
Sí ^a	21 (9)	8 (7)
Síndrome de CMV (solamente SOT)	9 (43)	7 (88)
Enfermedad invasiva del tejido	12 (57) ^a	1 (13)

CMV = citomegalovirus, ADN = ácido desoxirribonucleico, HSCT = trasplante de células madre hematopoyéticas, IAT = tratamiento contra el CMV asignado por el investigador, N = cantidad de pacientes, SOT = trasplante de órgano sólido

^a Uno de los sujetos tenía síndrome y enfermedad por CMV, pero se contó solo para la enfermedad por CMV

Criterio de valoración principal de eficacia

El criterio de valoración principal de eficacia fue un nivel confirmado de ADN de CMV <Límite inferior de cuantificación (Lower limit of quantification, LLOQ) (es decir, <137 UI/ml) según lo evaluado por la prueba de CMV COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® al final de la semana 8. El criterio de valoración secundario clave fue el nivel de ADN de CMV <LLOQ y el control de los síntomas de infección por CMV al final de la semana 8 del estudio, con mantenimiento de este efecto del tratamiento hasta la semana 16 del estudio.

Para el criterio de valoración principal, LIVTENCITY fue estadísticamente superior a IAT (56 % frente a 24 %, respectivamente), como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Análisis del criterio de valoración principal de eficacia en la semana 8 (conjunto aleatorizado) en el ensayo 303

	LIVTENCITY 400 mg dos veces al día N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
Criterio de valoración principal: Nivel de ADN de CMV confirmado <LLOQ en la semana 8^a		
Pacientes con respuesta	131 (56)	28 (24)
Diferencia ajustada en la proporción de pacientes con respuesta (IC del 95 %) ^b	33 (23, 43)	
Valor de p: ajustado ^b	<0.001	

IC = intervalo de confianza; CMV = citomegalovirus; IAT = tratamiento contra el CMV asignado por el investigador; N = cantidad de pacientes.

^a Nivel de ADN de CMV confirmado <LLOQ al final de la semana 8 (2 muestras consecutivas separadas por al menos 5 días con niveles de ADN <LLOQ [es decir, <137 UI/ml]).

^b Se utilizó el enfoque de las medias ponderadas de Cochran-Mantel-Haenszel para la diferencia ajustada en la proporción (maribavir – IAT), el IC del 95 % correspondiente y el valor p después del ajuste para el tipo de trasplante y la concentración plasmática inicial de ADN de CMV. En el cálculo solo se incluyeron los que tenían ambos factores de estratificación.

Comprimidos de LIVTENCITY (maribavir)

Los motivos para no cumplir con el criterio de valoración principal se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Análisis de fracasos para el criterio de valoración principal de eficacia

Resultado en la semana 8	LIVTENCITY N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
Pacientes con respuesta (nivel de ADN confirmado <LLOQ)^a	131 (56)	28 (24)
Pacientes sin respuesta:	104 (44)	89 (76)
Por fracaso virológico^b:	80 (34)	42 (36)
• El ADN del CMV nunca fue <LLOQ	48 (20)	35 (30)
• Rebrote de ADN del CMV ^b	32 (14)	7 (6)
Debido a la interrupción del fármaco/estudio:	21 (9)	44 (38)
• Eventos adversos	8 (3)	26 (22)
• Fallecimientos	10 (4)	3 (3)
• Retiro del consentimiento	1 (<1)	9 (8)
• Otros motivos ^c	2 (1)	6 (5)
Por otros motivos, pero permanecieron en el estudio^d	3 (1)	3 (3)

CMV = citomegalovirus, IAT = tratamiento anti-CMV asignado por el investigador, MBV = maribavir.

Los porcentajes se basan en el número de sujetos en el conjunto aleatorizado.

^a Nivel de ADN de CMV confirmado <LLOQ al final de la semana 8 (2 muestras consecutivas separadas por al menos 5 días con niveles de ADN <LLOQ [es decir, <137 UI/ml]).

^b Recaida del ADN del CMV = se alcanzó un nivel de ADN del CMV confirmado <LLOQ y posteriormente se volvió detectable.

^c Otros motivos = otros motivos que no incluyen eventos adversos, fallecimientos y falta de eficacia, retiro del consentimiento e incumplimiento.

^d Incluye a los sujetos que completaron el tratamiento asignado al estudio y que no respondieron al tratamiento.

El efecto del tratamiento de LIVTENCITY fue consistente entre el tipo de trasplante, el grupo etario y la presencia de síndrome/enfermedad por CMV al inicio. Sin embargo, LIVTENCITY fue menos efectivo contra los sujetos con niveles incrementados de ADN de CMV ($\geq 50\ 000$ UI/ml) y los sujetos con ausencia de resistencia genotípica (consulte la Tabla 12).

Tabla 12: Sujetos con respuesta por subgrupo en el ensayo 303

	LIVTENCITY 400 mg dos veces al día N=235		IAT N=117	
	n/N	%	n/N	%
Tipo de trasplante				
SOT	79/142	56	18/69	26
HSCT	52/93	56	10/48	21
Carga viral de ADN de CMV al inicio				
Bajo (<9100 UI/ml)	95/153	62	21/85	25
Intermedio (≥ 9100 a <91 000 UI/ml)	32/68	47	5/25	20
≥ 9100 a <50 000 UI/ml	29/59	49	4/20	20
$\geq 50\ 000$ a <91 000 UI/ml	3/9	33	1/5	20
Alto ($\geq 91\ 000$ UI/ml)	4/14	29	2/7	29
Resistencia genotípica a otros agentes contra CMV				
Sí	76/121	63	14/69	20
No	42/96	44	11/34	32
Síndrome/enfermedad por CMV al inicio				
Sí	10/21	48	1/8	13
No	121/214	57	27/109	25
Grupo etario				
18 a 44 años	28/55	51	8/32	25
45 a 64 años	71/126	56	19/69	28
≥ 65 años	32/54	59	1/16	6

Criterios de valoración secundarios

La Tabla 13 muestra los resultados del criterio de valoración secundario, el logro del nivel de ADN de CMV <LLOQ y el control de síntomas^a en la semana 8 con mantenimiento hasta la semana 16.

Tabla 13. Logro del nivel de ADN del CMV <LLOQ y control de síntomas de infección de CMV en la semana 8 con mantenimiento hasta la semana 16^a

	LIVTENCITY 400 mg dos veces al día N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
Pacientes con respuesta	44 (19)	12 (10)
Diferencia ajustada en la proporción de pacientes con respuesta (IC del 95 %) ^b	9 (2.17)	
Valor de p: ajustado ^b	0.013	

^a El control de los síntomas de infección por CMV se definió como la resolución o mejora de la enfermedad invasiva del tejido o el síndrome de CMV para pacientes sintomáticos al inicio, o la ausencia de síntomas nuevos para pacientes asintomáticos al inicio.

^b Se utilizó el enfoque de las medias ponderadas de Cochran-Mantel-Haenszel para la diferencia ajustada en la proporción (maribavir – IAT), el IC del 95 % correspondiente y el valor p después del ajuste para el tipo de trasplante y la concentración plasmática inicial de ADN de CMV. En el cálculo solo se incluyeron los que tenían ambos factores de estratificación.

Recidiva virológica durante el período de seguimiento: Después del fin de la fase de tratamiento, 65/131 (50 %) de los sujetos en el grupo de LIVTENCITY y 11/28 (39 %) sujetos en el grupo de IAT que alcanzaron un nivel de ADN de CMV <LLOQ experimentaron recidiva virológica durante el período de seguimiento. La mayoría de las recidivas 58/65 (89 %) en el grupo de LIVTENCITY y 11/11 (100 % en el grupo de IAT) se produjeron dentro de las 4 semanas posteriores a la interrupción del fármaco del estudio; y la media del tiempo hasta la recidiva después del nivel de ADN de CMV <LLOQ fue de 15 días (rango 7, 71) en el grupo de LIVTENCITY y 15 días (rango 7, 29) en el grupo IAT [consulte *Advertencias y precauciones (5.2) y Microbiología (12.4)*].

Nueva aparición de infección sintomática por CMV: Durante todo el período del estudio, un porcentaje similar de sujetos en cada grupo de tratamiento desarrolló una nueva aparición de infección sintomática por CMV (LIVTENCITY 6 % [14/235]; IAT 6 % [7/113]).

Mortalidad general: Se evaluó la mortalidad por cualquier causa durante todo el período del estudio. Un porcentaje similar de sujetos en cada grupo de tratamiento falleció durante el ensayo (LIVTENCITY 11 % [27/235]; IAT 11 % [13/117]).

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Comprimido: de 200 mg, azul, de forma oval y convexa que tiene grabado "SHP" en un lado y "620" en el otro. Se suministra de la siguiente manera:

Fascos de 28 comprimidos con tapas a prueba de niños (NDC 64764-800-28)

Fascos de 56 comprimidos con tapas a prueba de niños (NDC 64764-800-56)

Almacenamiento y manipulación

Almacene a una temperatura de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F). Se permite una breve exposición a una temperatura de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte *Temperatura ambiente controlada de United States Pharmacopeia, USP*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Informe a los pacientes que LIVTENCITY puede interactuar con otros fármacos. Recomendamos a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento [consulte *Advertencias y precauciones (5.1 y 5.3), Interacciones farmacológicas (7)*].

Distribuido por:

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Lexington, MA 02421

LIVTENCITY® y el logotipo de LIVTENCITY™ son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceuticals International AG. TAKEDA® y el logotipo de TAKEDA® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

© 2022 Takeda Pharmaceuticals, U.S.A. Inc. Todos los derechos reservados.

MAR358 R2

SPI-0403



Información del paciente
LIVTENCITY (liv-TEN-city)
(maribavir)
Comprimidos

¿Qué es LIVTENCITY?

LIVTENCITY es un medicamento con receta que se usa para tratar la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en adultos y niños de 12 años o más que pesan al menos 77 libras (35 kg) que han recibido un trasplante, cuando su infección o enfermedad no responde al tratamiento con los medicamentos ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet.

Se desconoce si LIVTENCITY es seguro y eficaz en niños menores de 12 años.

Antes de tomar LIVTENCITY, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si LIVTENCITY dañará a su bebé en gestación.
- Está en periodo de lactancia o planea amamantar. Se desconoce si LIVTENCITY pasa a su leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con LIVTENCITY.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta con receta o de venta libre, las vitaminas y los suplementos de hierbas. LIVTENCITY puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la manera en que actúa LIVTENCITY y causar efectos secundarios graves.

Informe sobre todo a su proveedor de atención médica si toma un medicamento convulsivo (anticonvulsivo).

- Puede pedirle a su proveedor de atención médica o farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con LIVTENCITY.
- **No comience a tomar un medicamento nuevo sin hablar con su proveedor de atención médica.** Su proveedor de atención médica le informará si es seguro tomar LIVTENCITY con otros medicamentos.
- Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar LIVTENCITY?

- Tome LIVTENCITY exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Tome LIVTENCITY 2 veces al día.
- Tome LIVTENCITY con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos de LIVTENCITY enteros.
- Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede romperlos (dispersarlos) en agua potable o triturarlos y mezclarlos con agua potable y tomarlos por boca. **Consulte las “Instrucciones de uso” para obtener instrucciones detalladas** sobre cómo preparar y administrar una dosis de comprimidos de LIVTENCITY dispersándolos o triturándolos y tomándolos por boca.
- Si tiene una sonda nasogástrica (NG) u orogástrica (OG) (tamaño 10 o mayor de la escala francesa), puede dispersar los comprimidos y tomarlos a través de la sonda NG u OG. **Consulte las “Instrucciones de uso” para obtener instrucciones detalladas** sobre cómo preparar y administrar una dosis de comprimidos de LIVTENCITY a través de una sonda NG u OG.
- Si toma demasiado LIVTENCITY, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LIVTENCITY?

Los efectos secundarios más frecuentes de LIVTENCITY incluyen:

- cambios en el gusto
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- cansancio

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LIVTENCITY.

Comuníquese con su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede reportar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar LIVTENCITY?

- Almacene LIVTENCITY a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).

Mantenga LIVTENCITY y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de LIVTENCITY.

En algunas ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos de los que se enumeran en el folleto informativo para el paciente. No use LIVTENCITY para tratar una afección distinta de aquella para la que se recetó. No dé LIVTENCITY a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Podría hacerles daño. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre LIVTENCITY que haya sido escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de LIVTENCITY?

Principio activo: maribavir

Ingredientes inactivos: Azul FD&C N° 1, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, glicolato de almidón sódico, dióxido de titanio y talco.

Distribuido por: **Takeda Pharmaceuticals America, Inc.** Lexington, MA 02421

LIVTENCITY® y el logotipo de LIVTENCITY™ son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceuticals International AG. TAKEDA® y el logotipo de TAKEDA® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceutical Company Limited. © 2022 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite www.LIVTENCITY.com o llame al 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).

**Instrucciones de uso
Comprimidos de LIVTENCITY
(maribavir)
para uso oral**

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo preparar y administrar una dosis de comprimidos de LIVTENCITY desintegrándolos (dispersándolos) o triturándolos en agua potable y tomándolos por la boca, o dispersándolos y administrándolos a través de una sonda nasogástrica (NG) u orogástrica (OG).

Lea estas Instrucciones de uso antes de preparar o administrar la primera dosis de LIVTENCITY y cada vez que obtenga una renovación de la receta. Consulte con su proveedor de atención médica o farmacéutico si tiene alguna pregunta.

Información importante que tiene que saber antes de preparar una dosis de LIVTENCITY:

- Puede desintegrar (dispersar) los comprimidos en agua potable o triturarlos y mezclarlos con agua potable. El comprimido no estará completamente dispersado en la mezcla.
- **No** mezcle LIVTENCITY con ningún líquido que no sea agua potable.
- Los comprimidos de LIVTENCITY que se han dispersado en agua potable se pueden administrar a través de una sonda nasogástrica (NG) u orogástrica (OG) (tamaño 10 o mayor de la escala francesa).
- Puede preparar la mezcla con antelación y almacenarla a temperatura ambiente de 68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C) durante hasta 8 horas.

Preparación de una dosis de LIVTENCITY dispersando o triturando los comprimidos y tomándolos por la boca:

Reúna los siguientes elementos:

- recipiente pequeño y limpio para poner los comprimidos y el agua
- agua potable

Paso 1: elija una superficie de trabajo limpia y plana. Coloque todos los elementos sobre la superficie de trabajo.

Paso 2: lávese y séquese bien las manos.

Paso 3: tome el número recetado de comprimidos de LIVTENCITY necesarios para preparar la dosis.

Paso 4: coloque los comprimidos de LIVTENCITY en el recipiente.

Nota: si lo prefiere, puede triturar los comprimidos con una cuchara antes de agregar agua.

Paso 5: agregue la cantidad de agua potable necesaria para su dosis recetada.

Número de comprimidos	Cantidad de agua potable
2	30 ml
4	60 ml
6	90 ml

Paso 6: agite suavemente el recipiente para dispersar los comprimidos en el agua y trague la mezcla de inmediato. La mezcla tendrá un gusto amargo.

Paso 7: enjuague el recipiente con 15 ml de agua potable y trague la mezcla.

Repita el Paso 7. Verifique que no queden fragmentos de comprimido en el recipiente. Repita el **Paso 7** hasta que no queden fragmentos.

Preparación y administración de una dosis de LIVTENCITY a través de una sonda nasogástrica (NG) u orogástrica (OG):

Reúna los siguientes elementos:

- jeringa de 50 ml o 60 ml
- agua potable

Paso 1: retire la tapa (si la tiene) y el émbolo de una jeringa de 50 ml o 60 ml. Agregue 2 comprimidos en el cuerpo de la jeringa y vuelva a colocar el émbolo en la jeringa.

Nota: solo se pueden administrar 2 comprimidos a través de la sonda NG u OG a la vez.

Paso 2: extraiga 30 ml de agua potable con la jeringa.

Paso 3: sostenga la jeringa apuntando hacia arriba. Tire del émbolo hacia atrás para que quede algo de espacio de aire en la jeringa. Si la jeringa tiene tapa, vuelva a colocársela. Agite bien la jeringa durante unos 30 a 45 segundos o hasta que los comprimidos estén completamente dispersados. Tenga cuidado de no derramar el contenido de la jeringa.

Paso 4: retire la tapa (si la tiene) de la jeringa nuevamente y conecte la jeringa a una sonda NG u OG y administre la mezcla de inmediato.

Paso 5: extraiga 15 ml de agua potable con la misma jeringa y enjuague la sonda NG u OG.

Repita el Paso 5. Verifique que no queden fragmentos de comprimido en el recipiente. Repita el **Paso 5** hasta que no queden fragmentos.

Nota: si su dosis recetada es más de 2 comprimidos, repita los **pasos 1 a 5** hasta administrar toda la dosis recetada.

Almacenamiento de LIVTENCITY:

- Almacene LIVTENCITY a temperatura ambiente de 68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C).

Mantenga LIVTENCITY y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Para obtener más información, visite www.LIVTENCITY.com o llame al 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).

Distribuido por: Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Lexington, MA 02421

LIVTENCITY® y el logotipo de LIVTENCITY™ Logo son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceuticals International AG. TAKEDA® y el logotipo TAKEDA Logo® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceutical Company Limited. ©2022 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Todos los derechos reservados.