

## PROSPECTO

**LIVTENCITY®**  
**MARIBAVIR 200 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Vía Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

### MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido para administración oral contiene:

Principio activo: Maribavir 200 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 296,25 mg; Glicolato de almidón de sodio 2,5 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Azul Opadry II 15,0 mg.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros antivirales.

Código ATC: J05AX10

#### INDICACIONES

LIVTENCITY está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos (mayores de 12 años y con un peso mínimo de 35 kg) con infección/enfermedad por CMV postrasplante refractaria (con resistencia genotípica o sin ella) al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Mecanismo de acción

LIVTENCITY es un fármaco antiviral contra el CMV humano.

##### Propiedades Farmacodinámicas

###### Exposición-respuesta

En estudios de determinación del rango de dosis que evaluaron dosis de 400 mg dos veces por día y dos dosis diarias de dos y tres veces la dosis recomendada, no se observó una relación de exposición-respuesta para la carga viral o la probabilidad de obtener niveles plasmáticos de ADN de CMV no cuantificables.

En el estudio de Fase 3 303, que evaluó una dosis de maribavir de 400 mg dos veces por día. El aumento de la exposición a maribavir no se asoció con una mayor probabilidad de ADN de CMV en plasma confirmado <LIDC (límite inferior de cuantificación) en la Semana 8.

###### Electrofisiología cardíaca

En una dosis tres veces mayor que la recomendada (aproximadamente el doble de la concentración pico observada tras la administración de la dosis recomendada), LIVTENCITY no prolongó el intervalo QT en un grado clínicamente relevante.

### Propiedades Farmacocinéticas

La actividad farmacológica de LIVTENCITY se debe al fármaco original. Después de la administración oral, la exposición plasmática a maribavir ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) aumentó en forma aproximadamente proporcional a la dosis después de una dosis única de 50 a 1600 mg (0,125 a cuatro veces la dosis recomendada) y de múltiples dosis de hasta 2400 mg por día (tres veces la dosis diaria recomendada). La FC de maribavir es dependiente de la dosis. Con la administración de dos dosis diarias, el estado de equilibrio se alcanza en 2 días, con índices de acumulación media de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC que varían entre 1,37 y 1,47.

Las propiedades farmacocinéticas de maribavir después de la administración de LIVTENCITY se presentan en la Tabla 1. Los parámetros farmacocinéticos de las dosis múltiples se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 1: Propiedades farmacocinéticas de maribavir**

| <b>Absorción <sup>a</sup></b>  |  |
|--|--|
| $T_{m\acute{a}x}$ (h), mediana   | 1,0 a 3,0  |
| <b>Distribución</b>  |  |
| Media del volumen de distribución aparente en estado de equilibrio ( $V_{ss}$ , l)                     | 24,9   |
| % unido a las proteínas plasmáticas humana   | 98,0 en el rango de concentración de 0,05-200 $\mu\text{g/ml}$ |
| Relación sangre-plasma   | 1,37   |
| <b>Eliminación</b>   |  |
| Principal vía de eliminación   | Metabolismo hepático   |
| Vida metía ( $t_{1/2}$ ) en pacientes trasplantados (h), media   | 4,32   |
| Depuración oral (CL/F) en pacientes trasplantados (l/h), media   | 2,67   |
| <b>Metabolismo</b>   |  |
| Vías metabólicas <sup>b</sup>  | CYP3A4 (mayor) y CYP1A2 (menor)                                |
| <b>Excreción</b>   |  |
| % de dosis excretada como <sup>14</sup> C total (fármaco sin modificaciones) en la orina <sup>c</sup>  | 61 (<2)  |
| % de dosis excretada como <sup>14</sup> C total (fármaco sin modificaciones) en las heces <sup>c</sup> | 14 (5,7)   |

<sup>a</sup> Cuando se administra por vía oral con una comida con alto contenido en grasas y calorías frente al ayuno, el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  (cociente de medias geométricas [IC 90%] de maribavir son de 0,878 [0,843, 0,915] y 0,716 [0,671, 0,764], respectivamente.

<sup>b</sup> Estudios in vitro demostraron que el maribavir se biotransforma en un metabolito inactivo circulante mayor: VP44469 (metabolito N-desalquilado), con un índice metabólico de 0,15 – 0,20. Múltiples enzimas UGT, a saber, UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 y posiblemente UGT1A9, están involucradas en la glucuronidación de maribavir en humanos, sin embargo, la contribución de la glucuronidación al clearance general de maribavir es baja según los datos in vitro.

<sup>c</sup> Dosificación en un estudio de balance de masa: administración de una dosis única de solución oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C] maribavir con un contenido de radiactividad total de 200 nCi

**Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de múltiples dosis de maribavir**

| <b>Media geométrica (%CV)<sup>a</sup></b>   |   |  |
|---|---|--|
| <b><math>AUC_{0-\tau}</math><sup>b</sup><br/>(<math>\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}</math>)</b> | <b><math>C_{m\acute{a}x}</math><br/>(<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b> | <b><math>C_{\tau}</math><br/>(<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b> |
| 142 (48,5%)   | 20,1 (35,5%)  | 5,43 (85,9%)   |

CV = coeficiente de variación;  $C_{m\acute{a}x}$  = concentración máxima;  $AUC_{0-\tau}$  = área bajo la curva de concentración en función del tiempo a lo largo de un intervalo de dosificación;  $C_{\tau}$  = concentración al final del intervalo de dosificación.

<sup>a</sup> Valores de parámetros farmacocinéticos basados en estimaciones post-hoc del modelo farmacocinético poblacional de maribavir en pacientes con CMV trasplantados que recibieron 400 mg de LIVTENCITY dos veces por día con alimentos o sin ellos

<sup>b</sup> tau es el intervalo de dosificación de maribavir: 12 horas

### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de maribavir basada en la edad (18-79 años), el género, la raza (caucásica, negra, asiática u otras), la etnia (hispanos/latinos o no hispanos/latinos), el peso corporal (36 a 141 kg), el tipo de trasplante, disfunción renal leve a severa (depuración de creatinina medida de 12 a 70 ml/min) o disfunción hepática leve a moderada (Clases A o B de Child-Pugh).

### Pacientes pediátricos

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

Utilizando modelos y simulaciones, se espera que el régimen de dosificación recomendado dé lugar a exposiciones plasmáticas comparables en estado estacionario de maribavir en pacientes de 12 años de edad o más y que pesen al menos 35 kg como se observa en adultos.

### Interacciones farmacológicas

Sobre la base 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 (OATP)1B1, el OTP1B3 o la bomba exportadora de sales biliares (BSEP).

En concentraciones clínicamente relevantes, no se esperan interacciones clínicamente significativas cuando LIVTENCITY se administra en forma concomitante con sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4; uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7; P-gp; BSEP; proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1/2K; transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3; transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2; OATP1B1 y OATP1B3. En un estudio cóctel de interacciones farmacológicas, la administración concomitante con maribavir no tuvo efecto sobre sustratos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4.

Se realizaron estudios de interacciones farmacológicas con LIVTENCITY y otros fármacos que podrían administrarse en forma concomitante para detectar interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la administración concomitante de otros fármacos sobre la farmacocinética de maribavir se resumen en la Tabla 3 y los efectos de maribavir sobre la farmacocinética de los fármacos administrados en forma concomitante se resumen en la Tabla 4.

En la Tabla 6 se presentan las recomendaciones posológicas como resultado de interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con LIVTENCITY.

**Tabla 3: Cambios en la farmacocinética de LIVTENCITY en presencia de fármacos administrados en forma concomitante**

| Fármaco coadministrado y régimen | Régimen de LIVTENCITY  | N  | Cociente de media geométrica (IC 90%) de la FC de LIVTENCITY con/sin fármaco coadministrado (sin efecto = 1,00) |                      |                               |                      |
|----------------------------------|------------------------|--|---|----------------------|-------------------------------|----------------------|
|                                  |                        |  | AUC   | C <sub>máx</sub>     | C <sub>tau</sub> <sup>c</sup> |                      |
| Anticonvulsivos                  |                        |  |   |                      |                               |                      |
| Carbamazepina <sup>a</sup>       | 400 mg una vez por día | 800 mg dos veces por día/ 400 mg dos veces por día | 200   | 1,40<br>(1,09, 1,67) | 1,53<br>(1,22, 1,79)          | 1,05<br>(0,71, 1,40) |

|   |                                |   |     |                      |                      |                      |
|---|--------------------------------|---|-----|----------------------|----------------------|----------------------|
| Fenobarbital <sup>a</sup>                               | 100 mg una vez por día         | 1200 mg dos veces por día/ 400 mg dos veces por día | 200 | 1,80<br>(1,18, 2,35) | 2,17<br>(1,69, 2,57) | 0,94<br>(0,22, 1,97) |
| Fenitoína <sup>a</sup>                                  | 300 mg una vez por el día      | 1200 mg dos veces por día/ 400 mg dos veces por día | 200 | 1,70<br>(1,06, 2,46) | 2,05<br>(1,49, 2,63) | 0,89 (0,26, 2,04)    |
| <b>Antimicobacterianos</b>                              |                                |   |     |                      |                      |                      |
| Rifampicina   | 600 mg una vez por día         | 400 mg dos veces por día                            | 14  | 0,40<br>(0,36, 0,44) | 0,61<br>(0,52, 0,72) | 0,18 (0,14, 0,25)    |
| <b>Antifúngicos</b>                                     |                                |   |     |                      |                      |                      |
| Ketoconazol   | 400 mg dosis única             | 400 mg dosis única                                  | 19  | 1,53<br>(1,44, 1,63) | 1,10<br>(1,01, 1,19) | -                    |
| <b>Antiácidos</b>                                       |                                |   |     |                      |                      |                      |
| Antiácido hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio | 20 ml <sup>b</sup> dosis única | 100 mg dosis única                                  | 15  | 0,89<br>(0,83, 0,96) | 0,84<br>(0,75, 0,94) | -                    |

<sup>a</sup> Basado en resultados de modelado farmacocinético con bases fisiológicas de 10 estudios de 20 sujetos cada uno. El régimen de dosificación de maribavir y los cocientes de medias geométricas (percentil 5, percentil 95) corresponde a maribavir con ajuste de dosis con inductor frente a 400 mg dos veces por día sin inductor.

<sup>b</sup> Con 800 mg de hidróxido de aluminio y 800 mg de hidróxido de magnesio

<sup>c</sup> tau es el intervalo de dosificación de maribavir: 12 horas.

**Tabla 4: Interacciones farmacológicas: Cambios en la farmacocinética para fármacos coadministrados en presencia de LIVTENCITY, 400 mg dos veces por día**

| Fármaco coadministrado y régimen |  | N  | Cociente de medias geométricas (IC 90%) de la FC del fármaco coadministrado con/sin LIVTENCITY (Sin efecto = 1,00) |                      |                   |
|----------------------------------|--|----|--|----------------------|-------------------|
|                                  |  |    | AUC  | C <sub>máx</sub>     | C <sub>tau</sub>  |
| <b>Inmunosupresores</b>          |  |    |  |                      |                   |
| Tacrolimus                       | dosis estable, dos veces por día (dosis diaria total: 0,5-16 mg) | 20 | 1,51<br>(1,39, 1,65)   | 1,38<br>(1,20, 1,57) | 1,57 (1,41, 1,74) |
| <b>Sustrato de P-gp</b>          |  |    |  |                      |                   |
| Digoxina                         | 0,5 mg dosis única   | 18 | 1,21<br>(1,10, 1,32)   | 1,25<br>(1,13, 1,38) | -                 |

## Microbiología

### Mecanismo de acción

La actividad antiviral de maribavir está mediada por la inhibición competitiva de la actividad de proteína cinasa de la enzima pUL97 del CMV humano, que da como resultado una inhibición de la fosforilación de proteínas. Maribavir inhibió a la proteína cinasa pUL97 natural en un ensayo bioquímico con un valor de CI<sub>50</sub> de 0,003 µM. Maribavir y sus derivados 5'-mono y 5'-trifosfato a 100 µM no tuvo un efecto significativo sobre la incorporación de desoxinucleósido-trifosfatos por la polimerasa de ADN del CMV humano. A una concentración de 100 µM, ni el maribavir ni su derivado 5'-trifosfato inhibieron a la ADN polimerasa delta del CMV; sin embargo, el derivado 5'-monofosfato inhibió la incorporación de la polimerasa delta de los 4 dNTPs naturales en un 55% aproximadamente.

## Actividad antiviral

Maribavir inhibió la replicación del CMV humano en ensayos de reducción del rendimiento viral, de hibridación del ADN y de reducción de la placa en líneas celulares de fibroblastos de pulmón humanos (MRC-5), de riñón embrionario humano (HEK) y células de fibroblastos de prepucio humano (MRHF). Los valores de CE<sub>50</sub> variaron entre 0,03 y 2,2 µM según la línea celular y el criterio de valoración del ensayo. La actividad antiviral de maribavir en el cultivo celular también se evaluó contra aislamientos clínicos de CMV. La mediana de los valores de CE<sub>50</sub> fue de 0,1 µM (n=10, rango 0,03-0,13 µM) y 0,28 µM (n=10, rango 0,12-0,56 µM) con ensayos de hibridación de ADN y de reducción de la placa, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en los valores de CE<sub>50</sub> en los cuatro genotipos de glicoproteína B de CMV humano (N = 2, 1, 4 y 1 para gB1, gB2, gB3 y gB4).

## Actividad antiviral de la combinación

Cuando maribavir se evaluó en combinación con otros agentes antivirales, se observó antagonismo de la actividad antiviral en la combinación con ganciclovir. No se observó antagonismo con cidofovir, foscarnet, letermovir y rapamicina con valores de los fármacos correspondientes a la CE<sub>50</sub>. La actividad de cinasa pUL97 inhibida por el maribavir es necesaria para activar al valganciclovir/ganciclovir.

## Efecto del tratamiento en los subtipos de glicoproteína B (gB) del CMV

En el ensayo 303 SOLSTICE, las tasas de respuesta del criterio principal de valoración para LIVTENCITY en los subtipos 1, 2, 3, 4 y 5 de CMV gB fueron del 65% (55/85), el 39% (22/57), el 54% (22/41), el 67% (14/21) y el 64% (7/11), respectivamente. Las tasas de respuesta del criterio de valoración primario para la IAT en los subtipos 1, 2, 3, 4 y 5 de CMV gB fueron del 28% (15/53), el 27% (4/15), el 11% (2/19), el 20% (2/10) y el 17% (1/6), respectivamente.

## Resistencia viral

### *En cultivo celular*

La selección de virus resistentes al maribavir en cultivo celular y su caracterización genotípica y fenotípica ha identificado sustituciones de aminoácidos que confieren una menor susceptibilidad al maribavir. Las sustituciones identificadas en pUL97 incluyen L337M, V353A, L397R, T409M y H411L/N/Y. Estas sustituciones confieren disminuciones de la susceptibilidad que van desde 3,5 hasta > 200 veces. También se identificaron sustituciones en pUL27:R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC y 301-311del. Estas sustituciones confieren disminuciones de la susceptibilidad que van desde 1,7 hasta 4,8 veces.

### *En estudios clínicos*

En el estudio de Fase 2 202 que evaluó al maribavir en 120 receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) o de órganos sólidos (TOS) con resistencia fenotípica a valganciclovir/ganciclovir, se realizó un análisis de la secuencia de ADN de una región seleccionada de pUL97 (aminoácidos 270 a 482) y de pUL27 (aminoácidos 108 a 424) en 34 muestras pareadas de fracasos virológicos. Hubo 25 pacientes con sustitución(es) asociada(s) a la resistencia al maribavir emergente(s) en pUL97 F342Y (disminución de 4,5 veces en la susceptibilidad), T409M (disminución de 78 veces), H411L/Y (disminución de 69 y 12 veces) y/o C480F (disminución de 224 veces).

En el estudio de Fase 3 303 SOLSTICE que evaluó maribavir en pacientes con resistencia fenotípica a valganciclovir/ganciclovir, se realizó un análisis de la secuencia de ADN de todas las regiones codificantes de pUL97 y pUL27 en 134 secuencias pareadas de pacientes tratados con maribavir. Se detectaron las sustituciones de pUL97 emergentes del tratamiento

F342Y (4,5 veces), T409 M (78 veces), H411L/N/Y (69, 9 y 12 veces, respectivamente) y/o C480F (224 veces) en 58 sujetos (47 sujetos eran fallas durante el tratamiento y 11 habían experimentado recaídas). Un sujeto con la sustitución L193F de pUL27 (disminución de la susceptibilidad a maribavir de 2,6 veces) en la evaluación basal no alcanzó el criterio de valoración primario.

### Resistencia cruzada

Se observó resistencia cruzada entre maribavir y ganciclovir/valganciclovir en cultivos celulares y en estudios clínicos.

Las sustituciones asociadas con resistencia de pUL97 a valganciclovir/ganciclovir F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L y Y617del reducen la susceptibilidad a maribavir en >4,5 veces. No se evaluaron otras vías de resistencia a vGCV/GCV para detectar resistencia cruzada a maribavir. Las sustituciones de ADN polimerasa de pUL54 que conferían resistencia a vGCV/GCV, cidofovir o foscarnet permanecieron susceptibles a maribavir.

Las sustituciones de pUL97 F342Y y C480F son sustituciones asociadas a resistencia a maribavir emergente del tratamiento que confieren una reducción de la susceptibilidad a vGCV/GCV >1,5 veces, una disminución que se asocia con resistencia fenotípica a vGCV/GCV. No se ha determinado la significación clínica de esta resistencia cruzada a vGCV/GCV de estas sustituciones. El virus resistente a maribavir permaneció susceptible a cidofovir y foscarnet. Además, no hay informes de ninguna sustitución asociada a resistencia de pUL27 al maribavir que se haya evaluado para la resistencia cruzada a vGCV/GCV, cidofovir o foscarnet. Debido a la falta de sustituciones asociadas a la resistencia para estos fármacos que se asignan a pUL27, no se espera una resistencia cruzada para las sustituciones de maribavir en pUL27.

### **Datos preclínicos de seguridad**

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas a los que se les administraron dosis orales de hasta 150 y 100 mg/kg/día, respectivamente. El maribavir no fue carcinogénico en ratas en ninguna de las dosis evaluadas, correspondientes a exposiciones de maribavir menores a la exposición humana con la DRH. Solamente en ratones macho, a 150 mg/kg/día, se observó una mayor incidencia de hemangioma, hemangiosarcoma y hemangioma/hemangiosarcoma combinados en múltiples tejidos, con exposiciones menores a la exposición humana con la DRH. No se informaron hallazgos carcinogénicos en ratones macho a  $\leq 75$  mg/kg/día y con ninguna dosis en las hembras.

#### Mutagenicidad

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

#### Alteración de la fertilidad

Aunque se observó una disminución de la velocidad en línea recta de los espermatozoides en los machos (con exposiciones de maribavir menores a las observadas en seres humanos con la DRH), no hubo efectos sobre la fertilidad en machos o hembras en un estudio combinado de fertilidad oral y embrionaria en ratas a las que se les administró maribavir hasta 400 mg/kg/día.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología recomendada

La dosis recomendada en pacientes adultos y pacientes pediátricos (mayores de 12 años y con un peso mínimo de 35 kg) es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) administrados por vía oral dos veces por día con alimentos o sin ellos.

### Ajustes de dosis posológica en caso de administración concomitante con agentes anticonvulsivos

Si LIVTENCITY se administra en forma concomitante con carbamazepina, aumentar la dosis de LIVTENCITY a 800 mg (cuatro comprimidos de 200 mg) dos veces por día.

Si LIVTENCITY se administra en forma concomitante con fenitoína o fenobarbital, aumentar la dosis de LIVTENCITY a 1200 mg (seis comprimidos de 200 mg) dos veces por día.

### Modo de administración

Los comprimidos de liberación inmediata se pueden tomar como comprimidos enteros, dispersos o triturados por vía oral, o como comprimidos dispersos a través de una sonda nasogástrica u orogástrica (tamaño Fr 10 o mayor). La suspensión puede prepararse con anticipación y almacenarse a temperatura ambiente hasta por 8 horas.

#### Administración de comprimidos dispersos o triturados por vía oral

1. Coloque el número adecuado de comprimidos para la dosis prescrita en un recipiente adecuado. Si se desea, se pueden triturar las tabletas. Agregue el volumen apropiado de agua potable (no se han probado otros líquidos) para hacer una suspensión (véase la *Tabla 5 a continuación*).

**Tabla 5: Número de comprimidos y volumen de agua potable necesarios para hacer una suspensión para la administración de comprimidos dispersos o triturados por vía oral**

| 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 recipiente 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 recipiente con 15 mL de agua potable y administre el agua de enjuague.
4. Repita el paso 3. Confirme visualmente que no queden partículas en el recipiente. Si quedan partículas, repita el paso 3.

#### Administración de comprimidos dispersos a través de una sonda nasogástrica (NG) u orogástrica (OG)

1. Retire la tapa (si corresponde) y el émbolo de una jeringa compatible con la punta del catéter de 50 o 60 ml o equivalente. Agregue dos tabletas en el cuerpo de la jeringa y vuelva a colocar el émbolo en la jeringa. Solo se pueden administrar dos comprimidos a través de una sonda NG u OG a la vez.
2. Extraiga 30 ml de agua potable (no se han analizado otros líquidos) en la jeringa y sostenga la jeringa con la punta apuntando hacia arriba. Tire del émbolo a una posición de volumen más alta 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 se hayan dispersado por completo.

3. Una vez que los comprimidos estén completamente dispersos en la jeringa, retire la tapa de la jeringa nuevamente (si corresponde) y conecte la jeringa al tubo 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 del mismo tubo NG u OG.
5. Repita el paso 4 y asegúrese de que no queden partículas en la jeringa mediante inspección visual. Si quedan partículas, repita el paso 4.
6. Para dosis de 800 mg (cuatro comprimidos de 200 mg) y 1.200 mg (seis comprimidos de 200 mg), repita los pasos 1 a 5 hasta alcanzar la dosis prescrita. Se puede utilizar la misma jeringa, tubo NG u OG.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Riesgo de disminución de la actividad antiviral en caso de administración concomitante con ganciclovir y valganciclovir**

LIVTENCITY puede antagonizar la actividad antiviral de ganciclovir y valganciclovir mediante la inhibición de la cinasa pUL97 del CMV humano, necesaria para la activación de la fosforilación de ganciclovir y valganciclovir. No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY con ganciclovir y valganciclovir.

### **Falla virológica durante el tratamiento y recaída postratamiento**

Se puede producir una falla virológica por resistencia durante el tratamiento con LIVTENCITY y después de él. La recaída virológica durante el período postratamiento por lo general se produjo entre 4 y 8 semanas después de la discontinuación del tratamiento. Algunas sustituciones asociadas a la resistencia de pUL97 al maribavir confieren resistencia cruzada al ganciclovir y al valganciclovir. Controlar los niveles de ADN de CMV y comprobar si existe resistencia si un paciente no responde al tratamiento o experimenta una recaída.

### **Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debida a interacciones farmacológicas**

El uso concomitante de LIVTENCITY y ciertos fármacos puede dar lugar a interacciones farmacológicas potencialmente significativas, algunas de las cuales conducen a una disminución del efecto terapéutico de LIVTENCITY o a reacciones adversas de los fármacos utilizados en forma concomitante.

Véanse los pasos para prevenir o manejar estas interacciones farmacológicas posibles o significativas conocidas, incluidas las recomendaciones posológicas, en la Tabla 6. Considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas antes del tratamiento con LIVTENCITY y después de él, revisar las medicaciones concomitantes durante el tratamiento con LIVTENCITY y controlar las reacciones adversas.

Maribavir se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Se espera que los fármacos que son inductores potentes del CYP3A4 disminuyan las concentraciones plasmáticas de maribavir y puedan dar lugar a una menor respuesta virológica; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY con estos fármacos, excepto por anticonvulsivos seleccionados.

### **Uso con fármacos inmunosupresores**

LIVTENCITY puede aumentar las concentraciones farmacológicas de medicamentos inmunosupresores que son sustratos de CYP3A4 y/o glicoproteína P (P-gp), donde los cambios mínimos de concentración pueden dar lugar a efectos adversos serios (incluidos tacrólimus, ciclosporina, sirólimus y everólimus). Se deben controlar con frecuencia los niveles de fármacos inmunosupresores durante el tratamiento con LIVTENCITY, en especial tras el inicio y después de la discontinuación de LIVTENCITY y ajustar la dosis según sea necesario.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **Disminución de la actividad antiviral en caso de administración concomitante con ganciclovir o valganciclovir**

No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY con valganciclovir/ganciclovir (vGCV/GCV). LIVTENCITY puede antagonizar la actividad antiviral de ganciclovir y valganciclovir mediante la inhibición de la cinasa pUL97 del CMV humano, necesaria para la activación/fosforilación de ganciclovir y valganciclovir.

### **Posibilidad de que otros fármacos afecten a LIVTENCITY**

El maribavir es un sustrato potencial de CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY con inductores potentes de CYP3A4, excepto anticonvulsivos seleccionados.

### **Posibilidad de que LIVTENCITY afecte a otros fármacos**

El maribavir es un inhibidor débil de CYP3A4 y un inhibidor de la P-gp y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de LIVTENCITY con fármacos que son sustratos sensibles de CYP3A, P-gp y BCRP puede dar lugar a un aumento clínicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de estos sustratos (véase la Tabla 6). La Tabla 6 presenta una lista de interacciones farmacológicas establecidas o con significación clínica potencial, basada en estudios de interacciones farmacológicas o de interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y la posibilidad de eventos adversos serios o disminución de la eficacia.

**Tabla 6: Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas <sup>a</sup>**

| <b>Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco</b> | <b>Efecto sobre la concentración</b> | <b>Comentarios clínicos</b>   |
|--|--------------------------------------|---|
| <b>Antiarrítmicos</b>                                    |                                      |   |
| Digoxina <sup>b</sup>                                    | ↑ Digoxina                           | Utilizar con precaución cuando se administran LIVTENCITY y digoxina en forma concomitante. Controlar las concentraciones séricas de digoxina. Es posible que sea necesario reducir la dosis de digoxina cuando se administra conjuntamente con LIVTENCITY. <sup>c</sup> |
| <b>Anticonvulsivos</b>                                   |                                      |   |
| Carbamazepina  | ↓ Maribavir                          | Se recomienda un ajuste de la dosis de LIVTENCITY a 800 mg dos veces por día cuando se administra en forma concomitante con carbamazepina   |
| Fenobarbital   | ↓ Maribavir                          | Se recomienda un ajuste de la dosis de LIVTENCITY a 1.200 mg dos veces por día cuando se administra en forma concomitante con fenobarbital  |
| Fenitoína  | ↓ Maribavir                          | Se recomienda un ajuste de la dosis de LIVTENCITY a 1.200 mg dos veces por día cuando se administra en forma concomitante con fenitoína   |

|   |                 |   |
|---|-----------------|---|
| <b>Antimicobacterianos</b>              |                 |   |
| Rifabutina                              | ↓ Maribavir     | No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY y rifabutina debido a la posibilidad de disminución de la eficacia de LIVTENCITY  |
| Rifampicina <sup>b</sup>                | ↓ Maribavir     | No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY y rifampicina debido a la posibilidad de disminución de la eficacia de LIVTENCITY   |
| <b>Productos a base de hierbas</b>      |                 |   |
| Hierba de San Juan                      | ↓ Maribavir     | No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY y hierba de San Juan debido a la posibilidad de disminución de la eficacia de LIVTENCITY  |
| <b>Inhibidores de HMG-CoA reductasa</b> |                 |   |
| Rosuvastatina <sup>c</sup>              | ↑ Rosuvastatina | Se debe controlar atentamente al paciente por la posibilidad de eventos relacionados con rosuvastatina, en especial, la ocurrencia de miopatía y rabdomiólisis <sup>c</sup>   |
| <b>Inmunosupresores</b>                 |                 |   |
| Ciclosporina                            | ↑ Ciclosporina  | Se deben controlar frecuentemente los niveles de ciclosporina durante el tratamiento con LIVTENCITY, en especial tras el inicio y después de la discontinuación de LIVTENCITY y ajustar la dosis según sea necesario <sup>c</sup> |
| Everólimus                              | ↑ Everólimus    | Se deben controlar frecuentemente los niveles de everólimus durante el tratamiento con LIVTENCITY, en especial tras el inicio y después de la discontinuación de LIVTENCITY y ajustar la dosis según sea necesario <sup>c</sup>   |
| Sirólimus                               | ↑ Sirólimus     | Se deben controlar frecuentemente los niveles de sirólimus durante el tratamiento con LIVTENCITY, en especial tras el inicio y después de la discontinuación de LIVTENCITY y ajustar la dosis según sea necesario <sup>c</sup>    |
| Tacrólimus                              | ↑ Tacrólimus    | Se deben controlar frecuentemente los niveles de tacrólimus durante el tratamiento con LIVTENCITY, en especial tras el inicio y después de la discontinuación de LIVTENCITY y ajustar la dosis según sea necesario <sup>c</sup>   |

↓= disminución; ↑= aumento

<sup>a</sup> Esta tabla no incluye a todas las interacciones

<sup>b</sup> La interacción entre LIVTENCITY y el fármaco concomitante se evaluó en un estudio clínico [véase *Propiedades Farmacológicas*]

<sup>c</sup> Véase la respectiva información para prescribir

## Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con LIVTENCITY

No se observaron interacciones clínicamente significativas en estudios de interacciones farmacológicas de LIVTENCITY y ketoconazol, antiácidos, cafeína, S-warfarina, voriconazol, dextrometorfano o midazolam.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

### Resumen del riesgo

No hay datos adecuados en seres humanos para determinar si LIVTENCITY implica un riesgo para la evolución del embarazo. En estudios reproductivos en animales, la supervivencia embriofetal estaba disminuida en ratas pero no en conejos, con exposiciones de maribavir menores que las observadas en humanos en la dosis recomendada para seres humanos (DRH).

Se desconoce el riesgo basal de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos para la población indicada.

## Datos

### *Datos en animales*

En un estudio de fertilidad y desarrollo embriofetal combinado, se administró maribavir a machos y hembras de ratas en dosis orales de 100, 200 o 400 mg/kg/día. Las hembras recibieron el fármaco durante 15 días consecutivos antes del apareamiento, durante el mismo y hasta el día de gestación 17 (DG), mientras que los machos lo recibieron 29 días antes del apareamiento y hasta el día del apareamiento. Se observó una disminución de la cantidad de fetos viables y aumento de las resorpciones tempranas y de las pérdidas posteriores a la implantación a  $\geq 100$  mg/kg/día (en exposiciones correspondientes a aproximadamente la mitad de la exposición humana con la DRH). Se observó disminución intermitente del incremento del peso corporal en las ratas preñadas a  $\geq 200$  mg/kg/día. Maribavir no tuvo efectos sobre el crecimiento o el desarrollo embriofetales en niveles de dosis de hasta 400 mg/kg/día, con exposiciones similares a las observadas en seres humanos con la DRH.

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

En el estudio de toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal, se administró maribavir a ratas preñadas en dosis orales de 50, 150 o 400 mg/kg/día desde el DG 7 hasta el día posnatal (DPN) 21. Se observó un retraso en los hitos del desarrollo, incluidos la separación de los pabellones auriculares con dosis  $\geq 150$  mg/kg/día y apertura de los ojos y separación del prepucio asociados con disminución del incremento del peso corporal de las crías a 400 mg/kg/día. Además, se observó disminución de la supervivencia fetal y pérdida de la camada debida a toxicidad materna y menores cuidados maternos, respectivamente, con dosis  $\geq 150$  mg/kg/día. No se observaron efectos a 50 mg/kg/día (que se estima que es menor que la exposición humana a la DRH). No se observaron efectos sobre la cantidad de crías, la proporción de machos, la cantidad de crías vivas o la supervivencia hasta el DPN 4 con ninguna dosis en las crías nacidas de la segunda generación.

## **Lactancia**

### Resumen del riesgo

Se desconoce si maribavir o sus metabolitos están presente en la leche humana o de animales, si afectan la producción láctea o si tienen efectos sobre el lactante amamantado. Se deberán considerar los beneficios para el desarrollo y la salud del amamantamiento junto con la necesidad clínica de LIVTENCITY en la madre y cualquier efecto adverso potencial para el niño amamantado.

## **Uso pediátrico**

La pauta de dosificación recomendada en pacientes pediátricos de 12 años o más y que pesen al menos 35 kg es la misma que en adultos. El uso de LIVTENCITY en este grupo de edad se basa en lo siguiente:

- Evidencia de estudios controlados de LIVTENCITY en adultos
- Modelado y simulación de farmacocinética poblacional (FC) que demuestra que la edad y el peso corporal no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones plasmáticas de LIVTENCITY
- Se espera que la exposición a LIVTENCITY sea similar entre adultos y niños mayores de 12 años y que pesen al menos 35 kg
- El curso de la enfermedad es similar entre adultos y pacientes pediátricos para permitir la extrapolación de los datos en adultos a pacientes pediátricos
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIVTENCITY en niños menores de 12 años.

### Uso en geriatría

No se requieren ajustes de dosis para pacientes mayores de 65 años sobre la base de los resultados del análisis farmacocinético de la población y los datos de eficacia y seguridad de los estudios clínicos. En el estudio clínico 303 SOLSTICE, 54 pacientes mayores de 65 años fueron tratados con LIVTENCITY. La seguridad, la efectividad y la farmacocinética fueron coherentes entre pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y los más jóvenes ( $< 65$  años).

### Disfunción renal

No se requieren ajustes de dosis de LIVTENCITY para pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa. No se ha estudiado la administración de LIVTENCITY en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ERET), incluidos pacientes en diálisis.

### Disfunción hepática

No se requieren ajustes de dosis de LIVTENCITY para pacientes con disfunción hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderada (Clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la administración de LIVTENCITY en pacientes con disfunción hepática severa.

## REACCIONES ADVERSAS

### Experiencia de estudios clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, 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 quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de LIVTENCITY se evaluó en un estudio multicéntrico de Fase 3, aleatorizado, abierto, con control activo, en el cual 352 receptores adultos de trasplantes fueron aleatorizados y tratados con LIVTENCITY (N=234) o con el Tratamiento Asignado por el Investigador (TAI) consistente en monoterapia o terapia doble con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir en las dosis indicadas por el investigador (N=116) hasta por 8 semanas después de un diagnóstico de infección/enfermedad por CMV refractaria (con resistencia genotípica o sin ella) al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir. Las duraciones medias de los tratamientos (SD) para LIVTENCITY y TAI fueron de 48,6 ( $\pm 13,82$ ) y 31,2 ( $\pm 16,91$ ) días, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes observados en más de 10% de los sujetos que recibieron LIVTENCITY se presentan en la Tabla 7.

**Tabla 7: Eventos adversos (todos los grados) informados en >10% de los sujetos del grupo LIVTENCITY en el Estudio 303 SOLSTICE**

| EVENTO ADVERSO | LIVTENCITY<br>N=234<br>(%) | TAI <sup>a</sup><br>N=116<br>(%) |
|----------------|----------------------------|----------------------------------|
|                |                            |                                  |

|   |    |    |
|---|----|----|
| Alteración del sentido del gusto <sup>b</sup> | 46 | 4  |
| Náuseas                                       | 21 | 22 |
| Diarrea                                       | 19 | 21 |
| Vómitos                                       | 14 | 16 |
| Fatiga  | 12 | 9  |

<sup>a</sup> El TAI (tratamiento asignado por el investigador) incluyó monoterapia o tratamiento doble con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir en las dosis indicadas por el Investigador

<sup>b</sup> La alteración del sentido del gusto incluye los siguientes términos preferidos informados: ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto

Proporciones similares de sujetos experimentaron eventos adversos serios (38% en el grupo LIVTENCITY y 37% en el grupo TIA). El evento adverso serio más frecuente en ambos grupos de tratamiento se produjo en la clase de sistema orgánico (SOC) correspondiente a Infecciones e infestaciones (23% en el grupo de LIVTENCITY y 15% en el grupo TAI) y la infección y enfermedad por CMV fue el evento más frecuente en ambos grupos.

Una mayor proporción de sujetos en el grupo TAI discontinuaron la medicación del estudio debido a un evento adverso que en el grupo LIVTENCITY (32% en el grupo TAI frente a 13% en el grupo de LIVTENCITY). Las causas informadas con mayor frecuencia que condujeron a la discontinuación del medicamento del estudio fueron neutropenia (9%) y daño renal agudo (5%) en el grupo TAI y disgeusia, diarrea, náuseas y recurrencia de la enfermedad subyacente (cada uno informado en 1%) en el grupo de LIVTENCITY.

Se produjo una alteración del sentido del gusto en 46% de los sujetos tratados con LIVTENCITY. Estos eventos raros veces dieron lugar a la discontinuación de LIVTENCITY (1%) y en 37% de los sujetos, estos eventos se resolvieron durante el tratamiento (mediana de la duración, 43 días; rango 7 a 59 días). Para los sujetos con alteraciones del sentido del gusto continuas después de la discontinuación del fármaco, se produjo resolución en 89%. En sujetos con resolución de los síntomas tras la discontinuación del medicamento del estudio, la mediana de la duración de los síntomas fuera del tratamiento fue de 6 días (rango 2 a 85 días).

### Anomalías de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan anomalías de laboratorio seleccionadas en sujetos con infecciones refractarias por CMV (con resistencia genotípica o sin ella).

**Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en el Estudio 303 SOLSTICE**

| Parámetro de laboratorio       | LIVTENCITY<br>N=234<br>n (%) | TAI<br>N=116<br>n (%) |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Neutrófilos (células/ $\mu$ l) |                              |                       |
| <500                           | 4 (2)                        | 4 (3)                 |
| $\geq$ 500 a <750              | 7 (3)                        | 7 (6)                 |
| $\geq$ 750 a < 1.000           | 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/ $\mu$ 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)               |

## **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **Tratamiento de adultos con infección/enfermedad por CMV postrasplante refractaria (con resistencia genotípica o sin ella), a ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet**

LITVENCITY se evaluó en un estudio multicéntrico de Fase 3, aleatorizado, abierto, con control activo, de superioridad (NCT02931539, Estudio 303 SOLSTICE), para evaluar la eficacia y seguridad de LITVENCITY en comparación con el tratamiento asignado por el Investigador (TAI) (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir) en 352 receptores de TCMH o de TOS con infecciones por CMV refractarias al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir, incluidas infecciones con resistencia confirmada a 1 o más de los TAI o sin ella. Se excluyeron del estudio los sujetos con enfermedad por CMV que afectaba al sistema nervioso central, incluida la retina.

Los sujetos se estratificaron por tipo de trasplante (TCMH o TOS) y por niveles de ADN de CMV en la selección y luego se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir LITVENCITY 400 mg dos veces por día o TAI según la dosis indicada por el investigador hasta por 8 semanas. Tras completar el período de tratamiento, los sujetos ingresaron a una fase de seguimiento de 12 semanas.

La media de edad de los sujetos del estudio fue de 53 años y la mayoría de los sujetos eran varones (61%), blancos (76%) y no hispanos o latinos (83%), con distribuciones similares en ambas ramas de tratamiento. El tratamiento utilizado con mayor frecuencia en la rama TAI fue foscarnet, que se administró en 47 (41%) de los sujetos, seguido de ganciclovir o valganciclovir, cada uno administrado a 28 (24%) sujetos. Se administró cidofovir a 6 sujetos, la combinación de foscarnet y valganciclovir a 4 y la combinación de foscarnet y ganciclovir, a 3. Las características basales de la enfermedad se resumen en la Tabla 9 a continuación.

**Tabla 9: Resumen de las características basales de la enfermedad en el Estudio 303 SOLSTICE**

| <b>Característica</b>     | <b>LITVENCITY<br/>400 mg dos veces<br/>por día<br/>N = 235<br/>n (%)</b> | <b>TAI<br/>N = 117<br/>n (%)</b> |
|---------------------------|--|----------------------------------|
| <b>Tipo de trasplante</b> |  |                                  |
| TCMH                      | 93 (40)  | 48 (41)                          |
| TOS                       | 142 (60)   | 69 (59)                          |
| Riñón                     | 74 (52)  | 32 (46)                          |
| Pulmón                    | 40 (28)  | 22 (32)                          |

|  |                      |          |
|--|----------------------|----------|
| Corazón  | 14 (10)              | 9 (13)   |
| Otro (múltiple, hígado, páncreas, intestino)                           | 14 (10)              | 6 (9)    |
| <b>Niveles de ADN de CMV</b>   |                      |          |
| Bajos (<9.100 UI/ml)   | 153 (65)             | 85 (73)  |
| Intermedios (≥9.100 a < 91.000 UI/ml)                                  | 68 (29)              | 25 (21)  |
| Alto (≥91.000 UI/ml)   | 14 (6)               | 7 (6)    |
| <b>Infección sintomática por CMV confirmada en la evaluación basal</b> |                      |          |
| No   | 214 (91)             | 109 (93) |
| Sí <sup>a</sup>  | 21 (9)               | 8 (7)    |
| Síndrome por CMV (TOS solamente)                                       | 9 (43)               | 7 (88)   |
| Enfermedad tisular invasiva  | 12 (57) <sup>a</sup> | 1 (13)   |

CMV = citomegalovirus, ADN = ácido desoxirribonucleico, TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas, TAI = tratamiento anti-CMV asignado por el investigador, N = cantidad de pacientes, TOS = trasplante de órgano sólido.

<sup>a</sup> Uno de los sujetos tenía síndrome por CMV y enfermedad por CMV pero sólo se confirmó la enfermedad por CMV.

#### Criterio de valoración primario de la eficacia

El criterio de valoración primario de la eficacia se confirmó por el nivel de ADN de CMV < LIDC (es decir, <137 UI/mL) 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 < LIDC y el control de los síntomas de infección por CMV al final de la semana 8 del estudio, con el mantenimiento de este efecto del tratamiento hasta la semana 16 del estudio

Para el criterio de valoración primario, LITVENCITY fue estadísticamente superior al TAI (56% vs. 24%, respectivamente), como se observa en la Tabla 10.

**Tabla 10: Análisis del criterio de valoración primario de la eficacia en la Semana 8 (conjunto aleatorizado) en el Estudio 303 SOLSTICE**

|   | <b>LITVENCITY<br/>400 mg<br/>Dos veces por<br/>día<br/>N = 235<br/>n (%)</b> | <b>TAI<br/>N = 117<br/>n (%)</b> |
|---|--|----------------------------------|
| <b>Criterio de valoración primario: Nivel de ADN de CMV confirmado &lt; LIDC en la Semana 8<sup>a</sup></b> |  |                                  |
| Sujetos con respuesta   | 131 (56)   | 28 (24)                          |
| Diferencia ajustada en la proporción de sujetos con respuesta (IC 95%) <sup>b</sup>                         | 33 (23,43)   |                                  |
| Valor de p: con ajuste <sup>b</sup>   | <0,001   |                                  |

IC = intervalo de confianza; CMV = citomegalovirus; TAI = tratamiento anti-CMV asignado por el investigador; N = cantidad de pacientes

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

<sup>b</sup> Se utilizó el enfoque del promedio ponderado de Cochran-Mantel-Haenszel para la diferencia ajustada en la proporción (maribavir – TAI), el IC 95% correspondiente y el valor de p después del ajuste por el tipo de trasplante y la concentración plasmática basal de ADN de CMV. Solo se incluyeron en el cómputo aquellos con ambos factores de estratificación.

Las razones del fracaso para alcanzar el criterio de valoración primario se resumen en la Tabla 11.

**Tabla 11: Análisis del fracaso para alcanzar el criterio de valoración primario de la eficacia**

| Resultado en la Semana 8  | LIVTENCITY<br>N = 235<br>n (%) | TAI<br>N = 117<br>n (%) |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| <b>Sujetos con respuesta (Nivel de ADN confirmado &lt; LIDC) <sup>a</sup></b> | <b>131 (56)</b>                | <b>28 (24)</b>          |
| <b>Sujetos sin respuesta:</b>   | <b>104 (44)</b>                | <b>89 (76)</b>          |
| <b>Debido a falla virológica <sup>b</sup>:</b>                                | <b>80 (34)</b>                 | <b>42 (36)</b>          |
| • ADN de CMV nunca < LIDC   | 48 (20)                        | 35 (30)                 |
| • ADN de CMV intercurrente <sup>b</sup>                                       | 32 (14)                        | 7 (6)                   |
| <b>Debido a discontinuación del fármaco/estudio:</b>                          | <b>21 (9)</b>                  | <b>44 (38)</b>          |
| • Eventos adversos  | 8 (3)                          | 26 (22)                 |
| • Muertes   | 10 (4)                         | 3 (3)                   |
| • Retiro del consentimiento   | 1 (<1)                         | 9 (8)                   |
| • Otros motivos <sup>c</sup>  | 2 (1)                          | 6 (5)                   |
| <b>Debido a otros motivos pero permanecieron en el estudio <sup>d</sup></b>   | <b>3 (1)</b>                   | <b>3 (3)</b>            |

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

Los porcentajes se basan en la cantidad de sujetos en el Conjunto aleatorizado.

<sup>a</sup> Nivel de ADN de CMV < LIDC confirmado al final de la Semana 8 (2 muestras consecutivas con una diferencia de al menos 5 días con niveles de ADN < LIDC [es decir, < 137 UI/ml]).

<sup>b</sup> ADN de CMV intercurrente = nivel de ADN de CMV confirmado alcanzado < LIDC y que posteriormente fue detectable.

<sup>c</sup> Otros motivos = otros motivos que no incluyen eventos adversos, muertes y falta de eficacia, retiro del consentimiento e incumplimiento.

<sup>d</sup> Incluye sujetos que completaron el tratamiento asignado del estudio y que no respondieron.

El efecto del tratamiento de LIVTENCITY fue coherente en el tipo de trasplante, el grupo de edad y la presencia de síndrome/enfermedad por CMV al inicio. Sin embargo, LIVTENCITY fue menos efectivo en sujetos con niveles de ADN de CMV más elevados ( $\geq 50.000$  UI/ml) y en aquellos sin resistencia genotípica (véase la Tabla 12).

**Tabla 12: Sujetos con respuesta por subgrupo en el Estudio 303 SOLSTICE**

|   | LIVTENCITY 400 mg<br>Dos veces por día<br>N=235 |    | TAI<br>N=117 |    |
|---|---|----|--------------|----|
|   | n/N   | %  | n/N          | %  |
| <b>Tipo de trasplante</b>                                 |   |    |              |    |
| TOS   | 79/142  | 56 | 18/69        | 26 |
| TCMH  | 52/93   | 56 | 10/48        | 21 |
| <b>Carga viral de ADN de CMV basal</b>                    |   |    |              |    |
| Baja (<9.100 UI/ml)                                       | 95/153  | 62 | 21/85        | 25 |
| Intermedia ( $\geq 9.100$ a <91.000 UI/ml)                | 32/68   | 47 | 5/25         | 20 |
| $\geq 9.100$ 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 |
| Alta ( $\geq 91.000$ UI/ml)                               | 4/14  | 29 | 2/7          | 29 |
| <b>Resistencia genotípica a otros agentes anti-CMV</b>    |   |    |              |    |
| Sí  | 76/121  | 63 | 14/69        | 20 |
| No  | 42/96   | 44 | 11/34        | 32 |
| <b>Síndrome/enfermedad por CMV en la evaluación basal</b> |   |    |              |    |
| Sí  | 10/21   | 48 | 1/8          | 13 |
| No  | 121/214   | 57 | 27/109       | 25 |

| <b>Grupo etario</b> |        |    |       |    |
|---------------------|--------|----|-------|----|
| 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 de un nivel de ADN del CMV < LIDC y el control<sup>a</sup> de los síntomas en la Semana 8 con mantenimiento hasta la Semana 16.

**Tabla 13: Logro de un nivel de ADN de CMV < LIDC y control de los síntomas de infección por CMV en la Semana 8 con mantenimiento hasta la Semana 16<sup>a</sup>**

|   | <b>LIVTENCITY 400 mg<br/>Dos veces por día<br/>N=235<br/>n (%)</b> | <b>TAI<br/>N=117<br/>n (%)</b> |
|---|--|--------------------------------|
| Sujetos con respuesta   | 44 (19)  | 12 (10)                        |
| Diferencia ajustada en la proporción de sujetos con respuesta (IC 95%) <sup>a</sup> | 9 (2,17)   |                                |
| Valor de p: con ajuste <sup>b</sup>   | 0,013  |                                |

<sup>a</sup> El control de los síntomas de infección por CMV se definió como la resolución o la mejoría de la enfermedad tisular invasiva o del síndrome por CMV en los pacientes sintomáticos en la evaluación basal o sin nuevos síntomas en los pacientes que estaban asintomáticos en la evaluación basal

<sup>b</sup> Se utilizó el enfoque del promedio ponderado de Cochran-Mantel-Haenszel para la diferencia ajustada en la proporción (maribavir – TAI), el IC 95% correspondiente y el valor de p después del ajuste por el tipo de trasplante y la concentración plasmática basal de ADN de CMV. Solo se incluyeron en el cómputo aquellos con ambos factores de estratificación.

Recaída virológica durante el período de seguimiento: Después de la finalización de la fase de tratamiento, 65/131 (50%) de los sujetos en el grupo de LIVTENCITY y 11/28 (39%) sujetos del grupo TAI que alcanzaron un nivel de ADN de CMV < LIDC experimentaron una recaída virológica durante el período de seguimiento. La mayoría de las recaídas 58/65 (89%) en el grupo de LIVTENCITY y 11/11 (100% en el grupo TAI) se produjeron dentro de las 4 semanas posteriores a la discontinuación del medicamento del estudio y la mediana del tiempo hasta la recaída después de que el nivel de ADN de CMV fuera menor que el LIDC fue de 15 días (rango, 7, 71) en el grupo de LIVTENCITY y de 15 días (rango, 7, 29) en el grupo TAI.

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

Mortalidad global: Se evaluó la mortalidad por todas las causas correspondiente a todo el período de estudio. un porcentaje similar de sujetos en cada grupo de tratamiento murió durante el estudio (LIVTENCITY 11% [27/235]; TAI 11% [13/117]).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay un antídoto específico conocido para LIVTENCITY. En caso de sobredosis se recomienda controlar al paciente para detectar reacciones adversas e instituir el tratamiento sintomático adecuado. Debido al elevado nivel de unión de LIVTENCITY a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis reduzca las concentraciones plasmáticas de LIVTENCITY en forma significativa.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente otros centros de Intoxicaciones

## **PRESENTACIÓN**

LIVTENCITY se suministra en estuches conteniendo 1 frasco con tapa resistente a los niños, con 28 o 56 comprimidos recubiertos de 200 mg, azules, ovalados y convexos, con las letras "SHP" impresas en uno de los lados y "620" del otro.

## **CONSERVACIÓN**

Conservar a 20°C a 25°C, se permite una exposición breve a temperaturas de 15°C a 30°C.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

### **ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO Nº: 60.044**

Elaborado por: Catalent CTS, LLC, 10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, EE. UU.. Acondicionado por: Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, A98 CD36, Irlanda.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Av. Libertador 7208, 14° piso, C.A.B.A., Argentina.

Dirección Técnica: Sonia Sutter – Farmacéutica

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión: 02-2025

Disposición: 1352/25

Ccads/ccsi: USPI