



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIVTENCITY® 200 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 200 mg Maribavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, oval geformte, konvexe, 15,5 mm lange Tablette mit der Prägung „SHP“ auf einer Seite und „620“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LIVTENCITY wird zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung angewendet, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben.

Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit LIVTENCITY sollte durch eine Ärztin oder einen Arzt eingeleitet werden, die oder der über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten verfügt, die einer Transplantation solider Organe oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen wurden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von LIVTENCITY beträgt 400 mg (zwei Tabletten mit je 200 mg) zweimal täglich, d. h. eine Tagesdosis von 800 mg für 8 Wochen. Je nach der klinischen Situation der einzelnen Patientin/des einzelnen Patienten kann eine Individualisierung der Behandlungsdauer erforderlich werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von LIVTENCITY mit den starken Cytochrom-P450-3A(CYP3A)-Induktoren Rifampicin, Rifabutin oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da es zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir kommen kann.

Falls eine gleichzeitige Anwendung von LIVTENCITY mit anderen starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamaze-

pin, Efavirenz, Phenobarbital und Phenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte die LIVTENCITY-Dosis auf 1 200 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Auslassen einer Dosis

Patientinnen und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass, wenn eine Dosis LIVTENCITY vergessen wird und die nächste Dosis innerhalb der nächsten 3 Stunden eingenommen werden sollte, die vergessene Dosis ausgelassen und mit dem gewohnten Dosierungsschema fortgefahren werden soll. Patientinnen und Patienten sollten die nächste Dosis nicht verdoppeln oder mehr LIVTENCITY als verordnet einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patientinnen und Patienten über einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patientinnen und Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von LIVTENCITY notwendig. Es liegen keine Studien zur Anwendung von LIVTENCITY bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) vor, einschließlich bei Dialysepatientinnen und -patienten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Maribavir (siehe Abschnitt 5.2) sind bei Dialysepatientinnen und -patienten voraussichtlich keine Dosisanpassungen erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung von LIVTENCITY notwendig. Es liegen keine Studien zur Anwendung von LIVTENCITY bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor. Es ist nicht bekannt, ob sich die Maribavir-Exposition bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung signifikant erhöhen würde. Somit ist bei Anwendung von LIVTENCITY an Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIVTENCITY bei Patientinnen und Patienten unter einem Alter von 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

LIVTENCITY ist ausschließlich zur Einnahme bestimmt. Es kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Filmtablette kann im Ganzen eingenommen oder zerdrückt werden. Die zerdrückte Filmtablette kann auch über eine nasogastrale oder orogastrale Sonde gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Ganciclovir oder Valganciclovir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Virologisches Versagen während der Behandlung und Wiederauftreten nach der Behandlung

Während und nach der Behandlung mit LIVTENCITY kann es zu virologischem Versagen kommen. Virologische Rückfälle während der Nachbehandlung traten in der Regel innerhalb von 4–8 Wochen nach Beendigung der Behandlung auf. Einige mit einer Maribavir-Resistenz assoziierten pUL97-Substitutionen führen zu einer Kreuzresistenz gegenüber Ganciclovir und Valganciclovir. Bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, ist die CMV-DNA-Konzentration zu überwachen und der Patient auf mögliche Resistenzmutationen zu untersuchen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn Maribavir-Resistenzmutationen festgestellt werden.

CMV-Erkrankung mit ZNS-Beteiligung

Es liegen keine Studien zu LIVTENCITY bei Patientinnen und Patienten mit CMV-Infektion des Zentralnervensystems vor. Basierend auf präklinischen Daten wird für Maribavir eine niedrige ZNS-Penetration im Vergleich zu den Plasmawerten erwartet (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Eine Wirksamkeit von LIVTENCITY zur Behandlung von CMV-Infektionen des ZNS (z. B. Meningoenzephalitis) wird somit nicht erwartet.

Gleichzeitige Anwendung mit Immunsuppressiva

LIVTENCITY hat das Potenzial, die Konzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen, die Cytochrom-P450 (CYP)3A/P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus). Die Plasma-Konzentration solcher Immunsuppressiva muss während der Behandlung mit LIVTENCITY engmaschig überwacht werden, insbesondere nach Beginn und Absetzen der Behandlung mit LIVTENCITY, und die Dosierung ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2).

Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von LIVTENCITY und bestimmten anderen Arzneimitteln kann zu bekannten oder potenziell signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen führen. In einigen Fällen kann es zu folgenden Auswirkungen kommen:

- mögliche klinisch signifikante Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln
- verminderte therapeutische Wirkung von LIVTENCITY

In Tabelle 1 sind Maßnahmen zur Vorbeugung von oder Handhabung solcher bekannten oder potenziell signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit entsprechenden Dosierungsempfehlungen angegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).



Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Maribavir

Maribavir wird vorrangig über CYP3A metabolisiert. Somit wird erwartet, dass Arzneimittel, die CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren sind, Auswirkungen auf die Clearance von Maribavir haben (siehe Abschnitt 5.2).

Eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Maribavir führen (siehe Abschnitt 5.2). Es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Maribavir zusammen mit CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.

Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (wie Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz und Johanniskraut) die Maribavir-Plasmakonzentration signifikant verringert, was zu einer Abnahme der Wirksamkeit führen kann. Deshalb sollten alternative Arzneimittel in Betracht gezogen werden, die keine CYP3A-Induktoren sind.

Die gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit den starken Cytochrom-P450-3A (CYP3A)-Induktoren Rifampicin, Rifabutin oder Johanniskraut wird nicht empfohlen.

Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit anderen starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Phenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte die Maribavir -Dosis auf 1 200 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Auswirkungen von Maribavir auf andere Arzneimittel

Eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit Valganciclovir/Ganciclovir ist kontraindiziert. Maribavir kann die antivirale Wirkung von Ganciclovir und Valganciclovir antago-

nisieren, indem es die vom humanen CMV durch das Gen UL97 exprimierte Serin-/Threoninkinase inhibiert, die für die Aktivierung/Phosphorylierung von Ganciclovir und Valganciclovir erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

Basierend auf Ergebnissen aus *In-vitro*-Untersuchungen und klinischen Studien zu Wechselwirkungen sind bei therapeutischen Konzentrationen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten, wenn Maribavir zusammen mit Substraten von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 und 3A4, UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9 und 2B7, Gallensalzexportpumpe (BSEP), Multiarzneimittel und Toxin Extrusions-Protein (MATE)/2K, organischem Anionentransporter (OAT)1, organischem Kationentransporter (OCT)1 und OCT2 oder organischem Anionentransportierendem Polypeptid (OATP)1B1 und OATP1B3 angewendet wird (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 5.2).

Maribavir wirkte *in vitro* als Induktor des CYP1A2-Enzyms. Es liegen keine klinischen Daten vor, um ein Interaktionsrisiko über eine CYP1A2-Induktion *in vivo* auszuschließen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Arzneimitteln, die empfindliche Substrate von CYP1A2 mit einem engen therapeutischen Fenster sind (z. B. Tizanidin und Theophyllin), vermieden werden, da ein Risiko für eine mangelnde Wirksamkeit von CYP1A2-Substraten besteht.

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Maribavir erhöhte sich die Plasmakonzentration von Tacrolimus (siehe Tabelle 1). Bei einer gleichzeitigen Anwendung der Immunsuppressiva Tacrolimus, Cyclosporin, Everolimus oder Sirolimus zusammen mit Maribavir sollte die Wirkstoffkonzentration der Immunsuppressiva während der gesamten Behandlung mit Maribavir engmaschig überwacht werden, insbesondere nach Beginn und Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

In klinisch relevanter Konzentration war Maribavir *in vitro* ein Inhibitor des P-gp-Transporters. In einer klinischen Studie erhöhte sich bei einer gleichzeitigen Anwendung von Maribavir die Plasmakonzentration von Digoxin (siehe Tabelle 1). Daher ist bei

einer gleichzeitigen Anwendung von Maribavir zusammen mit empfindlichen P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran) Vorsicht geboten. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte überwacht und die Digoxin-Dosis bei Bedarf reduziert werden (siehe Tabelle 1).

In klinisch relevanter Konzentration war Maribavir *in vitro* ein Inhibitor des BCRP-Transporters. Deshalb wird davon ausgegangen, dass eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit sensitiven BCRP-Substraten, wie z. B. Rosuvastatin, zu einer erhöhten Exposition und somit zu Nebenwirkungen führen kann.

In vitro ist Maribavir ein OAT3-Inhibitor. Deshalb könnten sich Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen (z. B. Ciprofloxacin, Imipenem und Cilastatin).

In vitro ist Maribavir ein MATE1-Inhibitor. Es liegen keine klinischen Daten dazu vor, ob die gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit empfindlichen MATE1-Substraten (z. B. Metformin) potenziell klinisch relevante Wechselwirkungen verursachen könnte.

Allgemeine Informationen

Falls aufgrund einer Anwendung von Maribavir Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln vorgenommen werden, sollten die Dosierungen nach Beendigung der Anwendung von Maribavir wieder neu angepasst werden. Tabelle 1 enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen. Die aufgeführten Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien, die mit Maribavir durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Maribavir auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Siehe Tabelle 1.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
Säurereduzierende Arzneimittel		
Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Lösung zum Einnehmen) (20 ml Einzeldosis, Maribavir 100 mg Einzeldosis)	↔ Maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Famotidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Pantoprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3



Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
Säurereduzierende Arzneimittel		
Omeprazol	↔ Maribavir ↑ Konzentrationsverhältnis Omeprazol im Plasma/ 5-Hydroxyomeprazol 1,71 (1,51; 1,92) 2 Stunden nach der Dosis (CYP2C19-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antiarrhythmika		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (P-gp-Inhibition)	Bei gemeinsamer Anwendung von Maribavir und Digoxin ist Vorsicht geboten. Die Digoxin-Konzentration im Serum ist zu überwachen. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Maribavir muss die Dosis empfindlicher P-gp-Substrate wie Digoxin möglicherweise verringert werden.
Antibiotika		
Clarithromycin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antikonvulsiva		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Antikonvulsiva wird eine Dosisanpassung von Maribavir auf 1 200 mg zweimal täglich empfohlen.
Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg Einzeldosis)	↑ Maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (CYP3A- und P-gp-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol (200 mg zweimal täglich, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition) ↔ Voriconazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (CYP2C19-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antihypertensiva		
Diltiazem	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Arzneimittel gegen Mykobakterien		
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Rifabutin nicht empfohlen.
Rifampicin (600 mg einmal täglich, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↓ Maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14; 0,25) (CYP3A- und CYP1A2-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Rifampin nicht empfohlen.
Antitussiva		
Dextromethorphan (30 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ Dextrophan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (CYP2D6-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ZNS-Stimulanzien		
Kräuterpräparate		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Johanniskraut nicht empfohlen.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
HIV-Virostatika		
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Efavirenz Etravirin Nevirapin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wird eine Dosisanpassung von Maribavir auf 1 200 mg zweimal täglich empfohlen.
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Tenofoviridisoproxil Tenofoviralfenamid Abacavir Lamivudin Emtricitabin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir ↔ Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Proteaseinhibitoren		
Mit Ritonavir geboosterte Proteaseinhibitoren (Atazanavir, Darunavir, Lopinavir)	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Dolutegravir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir ↔ Dolutegravir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (BCRP-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Rosuvastatin ^a	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Rosuvastatin (BCRP-Inhibition)	Patientinnen und Patienten sollten engmaschig auf Rosuvastatin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden, insbesondere auf das Auftreten von Myopathie und Rhabdomyolyse.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin ^a Everolimus ^a Sirolimus ^a	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus (CYP3A/P-gp-Inhibition)	Die Konzentrationen von Ciclosporin, Everolimus und Sirolimus sind engmaschig zu überwachen, insbesondere nach der Einleitung und dem Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen.
Tacrolimus ^a	↑ Tacrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41; 1,74) (CYP3A/P-gp-Inhibition)	Die Konzentration von Tacrolimus ist engmaschig zu überwachen, insbesondere nach der Einleitung und dem Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen.
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin (10 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ S-Warfarin AUC 1,01 (0,95; 1,07) (CYP2C9-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Orale kontrazeptive Steroide mit systemischer Wirkung	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ orale kontrazeptive Steroide (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sedativa		
Midazolam (0,075 mg/kg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich für 7 Tage)	↔ Midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70; 0,96)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

↑ = Anstieg, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Veränderung

KI = Konfidenzintervall,

* AUC_{0-∞} für die Einzeldosis, AUC₀₋₁₂ für die zweimal tägliche Dosierung

Hinweis: Die Tabelle ist nicht vollständig, zeigt aber Beispiele für klinisch relevante Wechselwirkungen.

^a Siehe betreffende Fachinformation.



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Maribavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von LIVTENCITY während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Maribavir die Plasmakonzentrationen von oralen kontrazeptiven Steroiden mit systemischer Wirkung beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Maribavir/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit LIVTENCITY unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit LIVTENCITY am Menschen durchgeführt. Bei Ratten wurden in einer kombinierten Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Reproduktionsleistung festgestellt. Allerdings wurde bei Dosen ≥ 100 mg/kg/Tag (was schätzungsweise weniger als der humanen Exposition bei der empfohlenen humanen Dosis [recommended human dose, RHD] entspricht) eine Verringerung der Linaargeschwindigkeit der Spermien beobachtet. In präklinischen Studien an Ratten und Affen wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane bei männlichen oder weiblichen Tieren festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

LIVTENCITY hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Angaben zu Nebenwirkungen wurden während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase der Phase-3-Studie bis Studienwoche 20 erhoben (siehe Abschnitt 5.1). Die mittlere Exposition gegenüber LIVTENCITY betrug 48,6 Tage (Standardabweichung [SD] 13,82 Tage) mit einer maximalen Behandlungsdauer von 60 Tagen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Teilnehmenden in der LIVTENCITY-Gruppe auftraten, waren: Geschmacksstörung (46 %), Übelkeit (21 %), Diarrhö (19 %), Erbrechen (14 %) und Ermüdung (12 %). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhö (2 %) sowie Übelkeit, Gewichtsabnahme, Ermüdung, erhöhte Wirkstoffkonzentration des Immunsuppressivums und Erbrechen (alle bei < 1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) oder sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Siehe Tabelle 2.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Geschmacksstörungen

Geschmacksstörungen (Ageusie, Dysgeusie, Hypogeusie, Geschmacksstörung) traten bei 46 % der mit LIVTENCITY behandelten Patientinnen und Patienten auf. Diese Ereignisse führten in seltenen Fällen zum Abbruch der Behandlung mit LIVTENCITY (0,9 %) und klangen bei den meisten Patientinnen und Patienten während der Fortsetzung der Therapie (37 %) oder innerhalb eines Medians von 7 Tagen (Kaplan-Meier-Schätzung, 95 %-KI: 4–8 Tage) nach dem Absetzen der Therapie ab.

Anstieg der Plasmaspiegel von Immunsuppressiva

Eine erhöhte Arzneimittelkonzentration des Immunsuppressivums trat bei 9 % der mit LIVTENCITY behandelten Patientinnen und Patienten auf. LIVTENCITY hat das Potenzial, die Arzneimittelkonzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen, die Cytochrom-CYP3A- und/oder P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus). (Siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2.)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studie 303 erhielt 1 der mit LIVTENCITY behandelten Teilnehmenden an Tag 13 versehentlich eine Überdosis in Form einer zusätzlichen Einzeldosis (d. h. eine Tagesdosis von insgesamt 1 200 mg). Nebenwirkungen wurden nicht gemeldet.

In Studie 202 erhielten 40 Teilnehmende Dosen von 800 mg zweimal täglich und 40 Teilnehmende Dosen von 1 200 mg zweimal täglich für eine mittlere Dauer von etwa 90 Tagen. In Studie 203 erhielten 40 Teilnehmende Dosen von 800 mg zweimal täglich und 39 Teilnehmende Dosen von 1 200 mg zweimal täglich für eine Dauer von maximal 177 Tagen. Es wurden keine nennenswerten Unterschiede im Sicherheitsprofil in einer der Studien im Vergleich zur Gruppe mit 400 mg zweimal täglich in Studie 303 festgestellt, in der die Teilnehmenden maximal 60 Tage lang Maribavir erhielten.

Es ist kein spezifisches Antidot für Maribavir bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patientin oder den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Maribavir ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer nennenswerten Verringerung der Plasmakonzentration von Maribavir führen wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende Antivirale, ATC-Code: J05AX10.

Wirkmechanismus

Maribavir ist ein kompetitiver Inhibitor der UL97-Proteinkinase. Die UL97-Inhibition erfolgt während der Replikationsphase der Virus-DNA. Dabei wird die UL97 Serin-/Threoninkinase mittels kompetitiver Inhibition der Bindung von ATP an die ATP-Bindungsstelle der Kinase gehemmt, ohne dass der Reifungsprozess der Concatemere beeinträchtigt wird. Durch Beseitigung der Phosphotransferase werden Replikation und Reifung, Enkapsidierung und Kernausschleusung der CMV-DNA inhibiert.

Antivirale Aktivität

Maribavir hemmte die Replikation von humanem CMV im Virusausbeute-, DNA-Hybridisierungs- und Plaquereduktionstest in den Zelllinien MRC-5 (menschliche Lungenfibroblastenzellen), HEK (menschliche embryonale Nierenzellen) und MRHF (menschliche Vorkautfibroblasten). Die EC₅₀-Werte lagen zwischen 0,03 und 2,2 μ m, je nach Zelllinie und Endpunkt des jeweiligen Testverfahrens. Die antivirale Aktivität von Maribavir in der Zellkultur wurde auch bei klinischen CMV-Isolaten untersucht. Die medianen EC₅₀-

Tabelle 2: Unter LIVTENCITY beschriebene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Geschmacksstörung*
	Häufig	Kopfschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Schmerzen im Oberbauch
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit
	Häufig	Appetitminderung
Untersuchungen	Häufig	Arzneimittelkonzentration des Immunsuppressivums erhöht*, Gewichtsabnahme

Werte lagen im DNA-Hybridisierungs- bzw. Plaquereduktionstest bei jeweils 0,1 µm (n = 10, Spanne 0,03–0,13 µm) bzw. 0,28 µm (n = 10, Spanne 0,12–0,56 µm). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den EC₅₀-Werten der vier Glykoprotein-B-Genotypen des humanen CMV (N = 2, 1, 4 bzw. 1 für gB1, gB2, gB3 bzw. gB4) festgestellt.

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Bei *In-vitro*-Kombinationstests von Maribavir mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde eine stark antagonistische Wirkung mit Ganciclovir nachgewiesen.

In Kombination mit Cidofovir, Foscarnet und Letemovir wurde keine antagonistische Wirkung festgestellt.

Virale Resistenz

In Zellkulturen

Maribavir wirkt sich nicht auf die UL54-kodierte DNA-Polymerase aus, die bei bestimmten Mutationen zu einer Resistenz gegen Ganciclovir/Valganciclovir, Foscarnet und/oder Cidofovir führt. Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Maribavir führen, wurden auf dem UL97-Gen identifiziert: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L und Y617del. Diese Mutationen führen zu einer Resistenz mit einem 3,5- bis > 200-fachen Anstieg der EC₅₀-Werte. UL27-Genvarianten (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC und 301311del) führten nur zu einer leichten Resistenz gegenüber Maribavir (< 5-facher Anstieg der EC₅₀-Werte), während L335P zu einer starken Resistenz gegenüber Maribavir führte.

In klinischen Studien

In den Phase-2-Studien 202 und 203 wurde Maribavir bei 279 HSCT- oder SOT-Empfängern untersucht. Genotypisierungsdaten von pUL97 nach der Behandlung von 23 von 29 Patientinnen und Patienten, die zunächst eine Virämie-Freiheit erreicht hatten und später unter der Maribavir-Therapie ein Rezidiv der CMV-Infektion erlitten, zeigten bei 17 Patientinnen und Patienten die Mutationen T409M oder H411Y und bei 6 Patientinnen und Patienten die Mutation C480F. Von 25 Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine > 14 tägige Maribavir-Therapie ansprachen, wiesen 9 die Mutationen T409M oder H411Y und 5 die Mutation C480F auf. Eine zusätzliche Genotypisierung von pUL27 wurde bei 39 Patientinnen und Patienten in Studie 202 und 43 Patientinnen und Patienten in Studie 203 durchgeführt. Die einzige mit einer Resistenz in Verbindung gebrachte Aminosäuresubstitution in pUL27, die bei Studienbeginn nicht festgestellt wurde, war G344D. Phänotypische Analysen rekombinanter pUL27 und pUL97 zeigten eine jeweils 78-fache, 15-fache bzw. 224-fache Erhöhung der EC₅₀ von Maribavir im Vergleich zum Wildtyp-Stamm bei pUL97-Mutationen T409M, H411Y und C480F. Bei pUL27-Mutation G344D war jedoch kein Unterschied des EC₅₀-Werts von Maribavir im Vergleich zum Wildtyp-Stamm nachweisbar.

In der Phase-3-Studie 303 zur Untersuchung von Maribavir bei Patientinnen und Patienten

mit phänotypischer Resistenz gegenüber Valganciclovir/Ganciclovir wurde eine DNA-Sequenzanalyse der vollständigen kodierenden Regionen von pUL97 und pUL27 anhand von 134 gepaarten Sequenzen aus mit Maribavir behandelten Patientinnen und Patienten durchgeführt. Die behandlungsbedingten pUL97-Substitutionen F342Y (4,5-Fach), T409M (78-Fach), H411L/N/Y (69-, 9- bzw. 12-Fach) und/oder C480F (224-Fach) wurden bei 60 Teilnehmenden nachgewiesen und waren mit einem Nichtansprechen assoziiert (47 Teilnehmende waren Behandlungsversager und 13 Teilnehmende hatten ein Rezidiv). Ein/e Teilnehmende/r mit pUL27-L193F-Substitution (2,6-fach verringerte Empfindlichkeit gegenüber Maribavir) zu Beginn der Studie erreichte nicht den primären Endpunkt der Studie. Darüber hinaus waren die folgenden multiplen Mutationen mit einem Nichtansprechen auf die Behandlung assoziiert: F342Y+T409M+H411N (78-Fach), C480F+H411L+H411Y (224-Fach), F342Y+H411Y (56-Fach), T409M+C480F (224-Fach) und H411Y+C480F (224-Fach).

Kreuzresistenz

In Zellkulturen und klinischen Studien wurde eine Kreuzresistenz zwischen Maribavir und Ganciclovir/Valganciclovir (vGCV/GCV) beobachtet. In der Phase-3-Studie 303 kam es bei insgesamt 44 Patienten im Maribavir-Arm zu einer behandlungsbedingten Resistenz-assoziierten Substitution (RAS) nach einer von der Prüffärztin/vom Prüfarzt verordneten Therapie (investigator assigned anti-CMV treatment, IAT). Von diesen hatten 24 behandlungsbedingte C480F- oder F342Y-RAS. Beide sind kreuzresistent gegenüber sowohl Ganciclovir/Valganciclovir als auch Maribavir. Von diesen 24 Patienten erreichte 1 (4 %) den primären Endpunkt. Insgesamt erreichten nur acht dieser 44 Patienten den primären Endpunkt.

pUL97-Substitutionen, die mit einer vGCV/GCV-Resistenz in Verbindung gebracht werden, sind F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L und Y617del. Diese verringern die Empfindlichkeit gegenüber Maribavir um das > 4,5-Fache. Andere Arten von vGCV/GCV-Resistenzen wurden nicht auf eine Kreuzresistenz gegenüber Maribavir untersucht. pUL54-DNA-Polymerase-Substitutionen, die zu einer Resistenz gegenüber vGCV/GCV, Cidofovir oder Foscarnet führen, waren weiterhin empfindlich gegenüber Maribavir.

Bei den Substitutionen pUL97 F342Y und C480F handelt es sich um Resistenz-assoziierte Substitutionen durch die Behandlung mit Maribavir, die zu einer > 1,5-fach verringerten Empfindlichkeit gegenüber vGCV/GCV führen. Diese wird mit einer phänotypischen Resistenz gegen vGCV/GCV in Verbindung gebracht. Die klinische Bedeutung dieser Kreuzresistenz gegenüber vGCV/GCV für die genannten Substitutionen ist nicht bekannt. Das Maribavir-resistente Virus blieb gegenüber Cidofovir und Foscarnet empfindlich. Darüber hinaus liegen keine Berichte über pUL27-Substitutionen vor, die mit einer Maribavir-Resistenz in Verbindung gebracht werden und auf eine Kreuzresistenz gegenüber vGCV/GCV, Cidofovir oder Foscarnet untersucht werden. In Anbetracht des

Fehlens Resistenz-assoziiierter pUL27-Substitutionen in diesen Arzneimitteln ist eine Kreuzresistenz für pUL27-Maribavir-Substitutionen nicht zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit

In einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Open Label-Überlegenheitsstudie der Phase 3 (Studie SHP620-303) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer LIVTENCITY-Therapie im Vergleich zu einer von der Prüffärztin/vom Prüfarzt verordneten Therapie (IAT) bei 352 HSCT- und SOT-Empfängerinnen und -Empfängern mit CMV-Infektionen bewertet, die auf eine Behandlung mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir nicht angesprochen hatten, einschließlich CMV-Infektionen mit oder ohne bestätigte Resistenz gegen 1 oder mehrere anti-CMV-Wirkstoffe. Eine refraktäre CMV-Infektion wurde definiert als dokumentiertes Ausbleiben einer Verringerung der CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma um > 1 log₁₀ nach mindestens 14-tägiger Behandlung mit intravenösem Ganciclovir/peroralem Valganciclovir, intravenösem Foscarnet oder intravenösem Cidofovir. Die Definition galt für die zum Untersuchungszeitpunkt bestehende CMV-Infektion und das zuletzt angewendete Arzneimittel gegen CMV.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach Art der Transplantation (HSCT oder SOT) und der CMV-DNA-Konzentration beim Screening stratifiziert und im Verhältnis 2:1 für eine 8-wöchige Behandlungsphase und eine 12-wöchige Nachbeobachtungsphase auf eine Behandlung mit LIVTENCITY 400 mg zweimal täglich oder einer IAT (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir) randomisiert.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmenden betrug 53 Jahre. Die meisten Teilnehmer waren männlich (61 %), weiß (76 %), nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (83 %) und gleichmäßig auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Die Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war eine bestätigte vollständige CMV-Virämie-Clearance (CMV-DNA-Konzentration im Plasma unterhalb der Nachweisgrenze [$< \text{LLOQ}$, lower limit of quantification], d. h. $< 137 \text{ I.E./ml}$) in Woche 8, unabhängig davon, ob eine der für die Studie zugewiesenen Therapien vor dem Ende der vorgesehenen 8 Behandlungswochen abgebrochen wurde. Wichtigster sekundärer Endpunkt war die vollständige CMV-Virämie-Clearance und eine Symptomkontrolle der CMV-Infektion in Woche 8 mit anhaltendem Behandlungseffekt bis Studienwoche 16. Die Symptomkontrolle der CMV-Infektion war als Abheilung oder Verbesserung der gewebeinvasiven Erkrankung oder des CMV-Syndroms bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Symptomatik bei Studienbeginn bzw. kein Auftreten neuer Symptome bei Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn asymptomatisch waren, definiert.

In Bezug auf den primären Endpunkt war LIVTENCITY der IAT überlegen (56 % vs.



Tabelle 3: Zusammenfassung der Krankheitsmerkmale der Studienpopulation zu Beginn von Studie 303

Merkmal ^a	IAT (N = 117)	LIVTENCITY 400 mg zweimal täglich (N = 235)
IAT vor der Randomisierung, n (%)^b		
Ganciclovir/Valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT nach der Randomisierung, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	k. A.
Ganciclovir/Valganciclovir	56 (48)	k. A.
Cidofovir	6 (5)	k. A.
Foscarnet + Ganciclovir/Valganciclovir	7 (6)	k. A.
Art der Transplantation, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Niere ^d	32 (46)	74 (52)
Lunge ^d	22 (32)	40 (28)
Herz ^d	9 (13)	14 (10)
Mehrere Organe ^d	5 (7)	5 (4)
Leber ^d	1 (1)	6 (4)
Pankreas ^d	0	2 (1)
Darm ^d	0	1 (1)
Kategorie der CMV-DNA-Konzentration gemäß Zentrallabor, n (%)^e		
hoch	7 (6)	14 (6)
mittel	25 (21)	68 (29)
niedrig	85 (73)	153 (65)
Symptomatische CMV-Infektion zu Studienbeginn^f		
nein	109 (93)	214 (91)
ja ^f	8 (7)	21 (9)
CMV-Syndrom (nur SOT), n (%) ^{d, f, g}	7 (88)	10 (48)
Gewebeinvasive Erkrankung, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = Cytomegalievirus, DNA = Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid), HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant), IAT = von der Prüffärztin/vom Prüffarzt verordnete CMV-Therapie (investigator assigned anti-CMV treatment), max = Maximum, min = Minimum, N = Anzahl Patientinnen und Patienten, SOT = Transplantation solider Organe (solid organ transplant)

- ^a Definition des Ausgangswerts als letzter Wert am oder vor dem Datum der ersten Dosis der für die Studie zugeordneten Therapie bzw. als Datum der Randomisierung bei Patientinnen und Patienten, die keine für die Studie zugeordnete Therapie erhielten.
- ^b Prozentsatz basierend auf der Anzahl der Teilnehmenden im randomisierten Datensatz innerhalb jeder Spalte; Bestätigung des Eignungskriteriums in Bezug auf die refraktäre Infektion anhand des letzten angewendeten CMV-Wirkstoffs.
- ^c Letzte Transplantation.
- ^d Prozentsatz basierend auf der Anzahl an Patienten innerhalb der jeweiligen Kategorie.
- ^e Definition der Viruslast für die Analyse anhand der qPCR-Ergebnisse des zentralen Speziallabors für CMV-DNA im Plasma bei Studienbeginn als hoch ($\geq 91\ 000$ I.E./ml), mittel ($\geq 9\ 100$ und $< 91\ 000$ I.E./ml) und niedrig ($< 9\ 100$ I.E./ml).
- ^f Bestätigung durch den Ausschuss für die Endpunktbeurteilung (Endpoint Adjudication Committee, EAC).
- ^g Gleichzeitig bestehendes CMV-Syndrom und gewebeinvasive Erkrankung war möglich.

24 %, $p < 0,001$). In Bezug auf den wichtigsten sekundären Endpunkt erreichten 19 % der Patientinnen und Patienten unter LIVTENCITY im Vergleich zu 10 % unter der IAT sowohl ein vollständiges Abheilen der CMV-Virämie als auch eine Symptomkontrolle der CMV-Infektion ($p = 0,013$, siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 8.

Der Behandlungseffekt war je nach Art der Transplantation, Altersgruppe und Vorliegen eines CMV-Syndroms/einer CMV-Erkrankung bei Studienbeginn gleichbleibend. LIVTENCITY war jedoch bei Teilnehmenden mit erhöhter CMV-DNA-Konzentration ($\geq 50\ 000$ I.E./ml) und Patientinnen und Patienten mit fehlender genotypischer Resistenz weniger wirksam (siehe Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8.

Rezidiv

Der sekundäre Endpunkt eines Rezidivs der CMV-Virämie wurde bei 57 % der Teilnehmenden in der Maribavir-Gruppe und 34 % der Teilnehmenden in der IAT-Gruppe berichtet. Von diesen kam es bei 18 % der Teilnehmenden in der Maribavir-Gruppe zu einem Rezidiv der CMV-Virämie während der Behandlung, im Vergleich zu 12 % in der IAT-Gruppe. Ein Rezidiv der CMV-Virämie während der Follow-up-Phase wurde bei 39 % der Teilnehmenden in der Maribavir-Gruppe und 22 % der Teilnehmenden in der IAT-Gruppe beobachtet.

Gesamtmortalität: Die Mortalität jeglicher Ursache wurde für die gesamte Studiendauer beurteilt. Ein vergleichbarer Prozentsatz von Teilnehmenden in den beiden Behandlungsgruppen verstarb während der Studie (LIVTENCITY 11 % [27/235], IAT 11 % [13/117]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LIVTENCITY eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung einer Cytomegalievirus-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakologische Aktivität von Maribavir wird auf das ursprüngliche Arzneimittel zurückgeführt. Die Pharmakokinetik von Maribavir wurde nach peroraler Gabe an gesunde Teilnehmende und Transplantationspatientinnen und -patienten charakterisiert. Die Maribavir-Exposition stieg in einer annähernd dosisproportionaler Weise an. Bei gesunden Teilnehmenden lagen die geometrischen Mittelwerte im Steady-State der AUC_{0-t} , C_{max} und C_{trough} -Werte nach einer Maribavir-Dosierung von 400 mg zweimal täglich bei jeweils $101\ \mu g \cdot h/ml$, $16,4\ \mu g/ml$ und $2,89\ \mu g/ml$.

Die Maribavir-Exposition im Steady-State bei Transplantationsempfängerinnen und -empfängern nach zweimal täglicher peroraler Gabe von 400 mg basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist unten dargestellt. Der Steady-State wurde nach 2 Tagen erreicht, mit einem Akkumulationsverhältnis von 1,47 für die AUC und 1,37 für die C_{max} . Die intraindividuelle ($< 22\%$) und interindividuelle Variabilität ($< 37\%$) der PK-Parameter von Maribavir sind niedrig bis mittelhoch.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9.

Resorption

Maribavir wurde rasch resorbiert mit einem Erreichen der maximalen Plasmakonzentration 1,0 bis 3,0 Stunden nach der Dosierung. Die Exposition gegenüber Maribavir wird durch ein Zerdrücken der Tablette, die Anwendung einer zerdrückten Tablette über eine nasogastrale (NG)/orogastrale Sonde oder die gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI), Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten (H_2 -Blocker) oder Antazida nicht beeinflusst.



Tabelle 4: Analyse des primären und des wichtigsten sekundären Endpunkts für die Wirksamkeit (randomisierter Datensatz) in Studie 303

	IAT (N = 117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg zweimal täglich (N = 235) n (%)
Primärer Endpunkt: Vollständiges Abheilen der CMV-Virämie in Woche 8		
Gesamt		
Responder	28 (24)	131 (56)
Bereinigte Differenz des Anteils an Respondern (95 %-KI) ^a		32,8 (22,8; 42,7)
p-Wert: bereinigt ^a		< 0,001
Wichtigster sekundärer Endpunkt: Vollständiges Abheilen der CMV-Virämie und Symptomkontrolle der CMV-Infektion^b in Woche 8 mit Anhalten des Effekts bis Woche 16^b		
Gesamt		
Responder	12 (10)	44 (19)
Bereinigte Differenz des Anteils an Respondern (95 %-KI) ^a		9,45 (2,0; 16,9)
p-Wert: bereinigt ^a		0,013

KI = Konfidenzintervall, CMV = Cytomegalievirus, HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation (haematopoietic stem cell transplant), IAT = von der Prüferin/vom Prüfer verordnete CMV-Therapie (investigator assigned anti-CMV treatment), N = Anzahl Patientinnen und Patienten, SOT = Transplantation solider Organe (solid organ transplant)

^a Für die Berechnung der bereinigten Differenz des Anteils an Respondern (Maribavir – IAT), des entsprechenden 95 %-KI und des p-Werts nach Bereinigung für die Art der Transplantation und den Ausgangswert für die CMV-DNA-Konzentration im Plasma wurde ein Ansatz mit Bildung des gewichteten Durchschnitts gemäß Cochran-Mantel-Haenszel gewählt.

^b Die Kontrolle der Symptome der CMV-Infektion war als Abheilung oder Verbesserung der gewebeinvasiven Erkrankung oder des CMV-Syndroms bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Symptomatik bei Studienbeginn bzw. kein Auftreten neuer Symptome bei Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn asymptomatisch waren, definiert.

Tabelle 5: Prozent Responder nach Untergruppen in Studie 303

	IAT (N = 117)		LIVTENCITY 400 mg zweimal täglich (N = 235)	
	n/N	%	n/N	%
Art der Transplantation				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
CMV-DNA-Viruslast bei Studienbeginn				
Niedrig	21/85	25	95/153	62
Intermediär/hoch	7/32	22	36/82	44
Genotypische Resistenz gegenüber anderen CMV-Therapien				
Ja	14/69	20	76/121	63
Nein	11/34	32	42/96	44
CMV-Syndrom/-Erkrankung bei Studienbeginn				
Yes	1/8	13	10/21	48
No	27/109	25	121/214	57
Altersgruppe				
18 bis 44 Jahre	8/32	25	28/55	51
45 bis 64 Jahre	19/69	28	71/126	56
≥ 65 Jahre	1/16	6	32/54	59

CMV = Cytomegalievirus, DNA = Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid), HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation (haematopoietic stem cell transplant), SOT = Transplantation solider Organe (solid organ transplant)

Einfluss von Nahrung

Bei gesunden Teilnehmenden führte die Einnahme von 400 mg Maribavir als Einzeldosis mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit zu keiner Veränderung der Gesamtexposition (AUC) und zu einer Verringerung der C_{max} von Maribavir um 28 %, die nicht als klinisch relevant angesehen wurde.

Verteilung

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird das apparente Verteilungsvolumen im Steady-State auf 24,9 l geschätzt.

In vitro werden im Konzentrationsbereich von 0,05–200 µg/ml 98,0 % des Maribavirs an menschliche Plasmaproteine gebunden. *Ex vivo* entsprach die Proteinbindung von Maribavir (98,5 %–99,0 %) den *in vitro* gemessenen Daten, wobei keine offensichtlichen Unterschiede zwischen gesunden Teilnehmenden, Teilnehmenden mit (mittelschwerer) Leberfunktionsstörung oder (leichter, mittelschwerer oder schwerer) Nierenfunktionsstörungen, HIV-Patientinnen und -Patienten oder Transplantationspatientinnen und -patienten beobachtet wurden.

Maribavir könnte beim Menschen die Blut-Hirn-Schranke passieren. Es wird jedoch eine niedrige ZNS-Penetration im Vergleich zu den Plasmawerten erwartet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Maribavir ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und des organischen Kationentransporters 1 (organic cation transporter 1, OCT1) ist. Veränderungen von Maribavir-Konzentrationen im Plasma aufgrund einer Inhibition von P-gp/BCRP/OCT1 waren nicht klinisch relevant.

Biotransformation

Maribavir wird vorwiegend über den Leberstoffwechsel durch CYP3A4 eliminiert (primärer Stoffwechselweg, metabolisierter Anteil schätzungsweise mindestens 35 %). Einen sekundären Anteil hat CYP1A2 (metabolisierter Anteil schätzungsweise nicht mehr als 25 %). Der Hauptmetabolit von Maribavir wird mittels N-Dealkylierung des Isopropylanteils gebildet und als pharmakologisch inaktiv betrachtet. Das Stoffwechselverhältnis für diesen Hauptmetaboliten im Plasma lag bei 0,15 zu 0,20. Verschiedene UGT-Enzyme, namentlich UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7 und möglicherweise UGT1A9, sind an der Glucuronidierung von Maribavir beim Menschen beteiligt. Der Anteil der Glucuronidierung an der Gesamt-Clearance von Maribavir ist gemäß *In-vitro*-Daten jedoch gering.

Basierend auf *In-vitro*-Studien wird der Metabolismus von Maribavir nicht über CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10 oder UGT2B15 vermittelt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Maribavir wird bei transplantierten Patientinnen und Patienten auf 4,3 Stunden und die orale Clearance auf 2,67 l/h geschätzt. Nach Anwendung einer peroralen Einzeldosis mit [¹⁴C]-Maribavir fanden sich etwa 61 % der



Tabelle 6: Pharmakokinetische Eigenschaften von Maribavir bei Transplantationsempfängerinnen und -empfängern basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse

GM des Parameters (%VK)	AUC _{0-tau} µg*h/ml	C _{max} µg/ml	C _{trough} µg/ml
Maribavir 400 mg zweimal täglich	142 (48,5 %)	20,1 (35,5 %)	5,43 (85,9 %)

GM = geometrischer Mittelwert, %VK = geometrischer Variationskoeffizient

Radioaktivität im Urin und etwa 14 % in den Fäzes wieder, hauptsächlich als Haupt- und inaktiver Metabolit. Die Ausscheidung von unverändertem Maribavir mit dem Urin ist minimal.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis mit 400 mg Maribavir wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen einer leichten, mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (gemessene Kreatinin-Clearance zwischen 12 und 70 ml/min) auf die PK-Parameter von Maribavir insgesamt festgestellt. Der Unterschied zwischen den PK-Parametern bei Teilnehmenden mit leichter/mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung und Teilnehmenden mit normaler Nierenfunktion betrug < 9 %. Da Maribavir in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden wird, ist es unwahrscheinlich, dass es in entscheidender Weise durch eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt wird.

Leberfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis mit 200 mg Maribavir wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B, Wert von 7 bis 9) auf die PK-Parameter von Maribavir insgesamt oder ungebundenem Maribavir festgestellt. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen waren die AUC und C_{max} bei Teilnehmenden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um jeweils 26 % bzw. 35 % höher. Es ist nicht bekannt, ob sich die Maribavir-Exposition bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöhen würde.

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Ethnizität und Gewicht

Basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen hatten Alter (18–79 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Schwarze, Asiaten oder andere), Ethnizität (hispanisch/lateinamerikanisch oder nicht hispanisch/lateinamerikanisch) und Körpergewicht (36–141 kg) keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Maribavir.

Art der Transplantation

Die Art der Transplantation (HSCT vs. SOT), die verschiedenen Arten einer SOT (Leber, Lunge, Niere oder Herz) oder der Nachweis einer gastrointestinalen (GI) Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) hatten keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die PK von Maribavir.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemein

Bei Ratten und Affen wurde eine regenerative Anämie und eine Hyperplasie der Schleimhautzellen im Verdauungstrakt, be-

gleitend mit einer Dehydratation, festgestellt, die klinisch mit weichem bis flüssigem Stuhl und Elektrolytveränderungen (nur bei Affen) einhergingen. Bei Affen konnte kein NOAEL (no observed adverse effect level) festgelegt werden. Der Wert lag bei < 100 mg/kg/Tag, das heißt bei etwa 0,25 der humanen Exposition bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (recommended human dose, RHD). Bei Ratten lag der NOAEL bei 25 mg/kg/Tag. Dies entspricht einer Exposition des 0,05- bzw. 0,1-Fachen der humanen Exposition bei der RHD bei jeweils Männern und Frauen.

In vitro wurde für Maribavir keine Phototoxizität nachgewiesen. Das Phototoxizitätspotential beim Menschen wird somit als unwahrscheinlich betrachtet.

Maribavir wurde in geringer Konzentration im Plexus choroideus von Ratten sowie im Gehirn und Liquor von Affen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kanzerogenes Potenzial

Bei Ratten wurde bei einer Dosierung von bis zu 100 mg/kg/Tag kein kanzerogenes Potenzial nachgewiesen. Bei dieser Dosis entsprach die Exposition bei männlichen Tieren dem 0,2-Fachen und bei weiblichen Tieren dem 0,36-Fachen der humanen Exposition bei der RHD. Bei männlichen Mäusen wurde bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag eine nicht eindeutig nachgewiesene Erhöhung der Inzidenz von Hämangiomen, Hämangiosarkomen und kombinierten Hämangiomen/Hämangiosarkomen in mehreren Geweben gezeigt. Die Relevanz dieser Befunde im Hinblick auf eine Übertragung des Risikos auf den Menschen ist ungewiss, da bei weiblichen Mäusen oder Ratten nach 104-wöchiger Verabreichung keine Auswirkungen zu verzeichnen waren. Zudem wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen nach 13-wöchiger Verabreichung keine neoplastische proliferative Wirkung verzeichnet; die Untersuchungen auf Genotoxizität waren negativ und die Verabreichungsdauer beim Menschen ist in der Regel deutlich kürzer. Bei der nächstniedrigeren Dosis von 75 mg/kg/Tag, die in etwa der 0,35-fachen Exposition bei Männern und etwa der 0,25-fachen Exposition bei Frauen bei der RHD entspricht, wurden keine kanzerogenen Befunde nachgewiesen.

Mutagenese

Maribavir war weder im bakteriellen Rückmutationstest mutagen noch im Knochenmark-Mikrokerneltest klastogen. In Lymphomtests an Mäusen zeigte Maribavir bei fehlender Stoffwechselaktivierung ein mutagenes Potenzial. Bei Stoffwechselaktivierung waren die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig. Insgesamt lässt die vorhandene Evidenz darauf

schließen, dass Maribavir kein genotoxisches Potential aufweist.

Reproduktion

Fertilität

In kombinierten Studien zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Ratten zeigte Maribavir keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität. Bei männlichen Ratten wurde bei Dosierungen von \geq 100 mg/kg/Tag (was schätzungsweise weniger als der humanen Exposition bei der RHD entspricht) jedoch eine Verringerung der Lineargeschwindigkeit der Spermien beobachtet, die sich allerdings nicht auf die männliche Fertilität auswirkte.

Prä- und postnatale Entwicklung

In einer kombinierten Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Ratten war Maribavir nicht teratogen und wirkte sich bei Dosierungen von bis zu 400 mg/kg/Tag nicht auf das embryofetale Wachstum oder die embryofetale Entwicklung aus. Bei allen untersuchten Maribavir-Dosen, die auch für das Muttertier toxisch waren, wurde eine Verringerung der Anzahl lebensfähiger Feten aufgrund einer Zunahme vorzeitiger Resorptionen und von Postimplantationsverlusten beobachtet. Die niedrigste Dosis entsprach in etwa der Hälfte der humanen Exposition bei der RHD. In der Studie zur prä- und postnatalen Toxizität an Ratten wurden bei Maribavir-Dosen \geq 150 mg/kg/Tag eine Verringerung des Überlebens der Nachkommen aufgrund einer mangelhaften Versorgung durch die Mutter und eine verringerte Körpergewichtszunahme in Verbindung mit einer Verzögerung der Entwicklungsmeilensteine (Ablösung der Ohrmuschel, Augenöffnung und Vorhautlösung) beobachtet. Bei 50 mg/kg/Tag war die postnatale Entwicklung nicht beeinträchtigt. Fertilität und Paarungsleistung der F₁-Generation und deren Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Trächtigkeit und lebende Nachkommen zu gebären wurden bis zu einer Dosis von 400 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.

Bei Kaninchen war Maribavir bei Dosen bis 100 mg/kg/Tag (etwa dem 0,45-Fachen der humanen Exposition bei der RHD) nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460(i))
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol (Polyethylenglykol) (E1521)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E553b)
Brillantblau-FCF-Aluminiumlack (EU) (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Verschluss.

Packungsgrößen mit 28, 56 oder 112 (2 Flaschen mit je 56) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1672/001
EU/1/22/1672/002
EU/1/22/1672/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

