



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-82491755- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-82491755- -APN-DGA#ANMAT, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA ARGENTINA S.A., solicitó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial LIVTENCITY, ingrediente farmacéutico activo MARIBAVIR, a los fines de su importación a la República Argentina, indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad infección por citomegalovirus (CMV) posterior a trasplante, refractaria a tratamiento (con o sin resistencia genotípica) con ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación,

exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos del INAME emitió su informe favorable (IF-2023-154062851-APN-DERM#ANMAT), en el que hace saber que luego del análisis de los antecedentes de presentados por el laboratorio se puede concluir que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que se sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal LIVTENCITY “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA MARIBAVIR corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT N° 4622/12, al producto LIVTENCITY.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en su informe agregado en el orden 65 (IF-2023-146870341-APN-INAME#ANMAT).

Que en cuanto a Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) agregado en el orden 3 (IF-2022-84078415-APN-DERM#ANMAT) fue evaluado y considerado adecuado por la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, han tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°: Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial LIVTENCITY, la que será elaborada en Estados Unidos en Catalent CTS, LLC; 10245 Hickman Mills Drive, MO, Kansas, Estados Unidos.

ARTICULO 2°: Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulos según constan en los documentos IF-2024-02627552-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-02627507-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto según constan en el documento IF-2024-02627582-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según constan en los documentos IF-2024-02627632-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°: Extiéndase, el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4°: En los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6°: Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7°: En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley N° 16.463.

ARTICULO 8°: Establécese que la firma TAKEDA ARGENTINA S.A., deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado por la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse ante la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 9°: Incorpórase el producto LIVTENCITY de la firma TAKEDA ARGENTINA S.A., al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 10°: Establécese que, en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11°: Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TAKEDA ARGENTINA S.A

Legajo N°: 7368.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LIVTENCITY.

Nombre/s genérico/s: Maribavir.

Concentración/es: Maribavir 200 mg

Forma/s farmacéutica/s: Comprimidos recubiertos.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

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 (85F105081) 15,0 mg.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco cuadrado de polietileno de alta densidad blanco de 60 ml y un cierre a prueba de niños de tres partes de 28 mm que consta de una tapa exterior de polipropileno, una tapa interior y un sello de inducción laminado de aluminio.

Presentación: Frascos conteniendo 28 o 56 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 1 Frasco.

Período de vida Útil: 36 Meses.

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

Vías de administración: ORAL.

Clasificación ATC: J05AX10.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad infección por citomegalovirus (CMV) posterior a trasplante, refractaria a tratamiento (con o sin resistencia genotípica) con ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador:

Razón social: Catalent CTS, LLC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 10245 Hickman Mills Drive, MO, Kansas, Estados Unidos.

b) Acondicionador primario, secundario y etiquetado:

Razón social: Catalent CTS, LLC.

Domicilio del establecimiento acondicionador primario, secundario y etiquetado: 10245 Hickman Mills Drive, MO, Kansas, Estados Unidos.

c) Acondicionador primario, secundario y etiquetado alternativo: Razón social: Takeda Ireland Limited.

Domicilio del establecimiento acondicionador primario, secundario y etiquetado alternativo: Bray Business Park, Kilruddery, A98 CD36 Irlanda.

d) Control de calidad:

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: Takeda Argentina S.A.

Domicilio del establecimiento de control de calidad: Domingo de Acasusso 3780, Piso 1 - Olivos Provincia de Buenos Aires, Argentina.

País de Origen (donde se elabora): Estados Unidos.

País de Procedencia (desde donde importa): Alemania.

País de Anexo I (donde se consume): Estados Unidos.

CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES –

EX-2022-82491755- -APN-DGA#ANMAT

Mb

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.25 15:42:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.25 15:42:59 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO – ENVASE SECUNDARIO (ESTUCHE)

LIVTENCITY®
MARIBAVIR 200 mg
28/56 Comprimidos recubiertos
Vía Oral

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

Composición: Cada comprimido para administración oral contiene 200 mg de Maribavir.

Posología y Modo de administración: ver prospecto adjunto.

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 POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:

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, Ireland.

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

DT: Farm. Sonia Sutter
Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote N°:
Vto.:



Proyecto de rótulo – Livtencity – Vs.0 – Rev. Ago-22

MAURO Valeria
CUIL 27268009596

RE-2023-100083419-APN-DTD#JGM





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo 2° prod. LIVTENCITY EX-2022-82491755- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 19:22:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 19:22:42 -03:00

PROYECTO DE ETIQUETA – ENVASE PRIMARIO (FRASCO)

LIVTENCITY®
MARIBAVIR 200 mg
28/56 Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

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.

Lote N°:

Vto.:

Proyecto de etiqueta – Livtencity – Vs.0 – Rev. Ago-22

RE-2023-100083732-APN-DTD#JGM





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo 1 prod. LIVTENCITY EX-2022-82491755- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 19:22:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 19:22:56 -03:00

PROYECTO DE 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 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.

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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

Absorción^a	
$T_{m\acute{a}x}$ (h), mediana	1,0 a 3,0
Distribución	
Media del volumen de distribución aparente en estado de equilibrio (V_{ss} , l)	27,3
% 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
Eliminación	
Principal vía de eliminación	Metabolismo hepático
Vida media ($t_{1/2}$) en pacientes trasplantados (h), media	4,32
Depuración oral (CL/F) en pacientes trasplantados (l/h), media	2,85
Metabolismo	
Vías metabólicas ^b	CYP3A4 (mayor) y CYP1A2 (menor)
Excreción	
% de dosis excretada como ^{14}C total (fármaco sin modificaciones) en la orina ^c	61 (<2)
% de dosis excretada como ^{14}C total (fármaco sin modificaciones) en las heces ^c	14 (5,7)

^a Cuando se administra por vía oral con una comida con contenido moderado de grasas, el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ (cociente de medias geométricas [IC 90%]) de maribavir son de 0,864 [0,804, 0,929] y 0,722 [0,656, 0,793], respectivamente.

^b Estudios in vitro demostraron que el maribavir se biotransforma en un metabolito inactivo mayor: VP44469 (metabolito N-desalquilado), con un índice metabólico de 0,15 – 0,20.

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

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de múltiples dosis de maribavir

Media geométrica (%CV)^a		
$AUC_{0-\tau}$^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	C_{τ} ($\mu\text{g/ml}$)
128 (50,7%)	17,2 (39,3%)	4,90 (89,7%)

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

^a 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

^b 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), disfunción renal

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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).

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 12 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 _{máx}	C _{tau} ^c
Anticonvulsivos						
Carbamazepina ^a	400 mg una vez por día	800 mg dos veces por día/ 400 mg dos veces por día	200	1,40 (1,09, 1,67)	1,53 (1,22, 1,79)	1,05 (0,71, 1,40)
Fenobarbital ^a	100 mg una vez por día	1200 mg dos veces por día/ 400 mg dos veces por día	200	1,80 (1,18, 2,35)	2,17 (1,69, 2,57)	0,94 (0,22, 1,97)
Fenitoína ^a	300 mg una vez por el día	1200 mg dos veces por día/ 400 mg dos veces por día	200	1,70 (1,06, 2,46)	2,05 (1,49, 2,63)	0,89 (0,26, 2,04)
Antimicobacterianos						

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



Rifampicina	600 mg una vez por día	400 mg dos veces por día	14	0,40 (0,36, 0,44)	0,61 (0,52, 0,72)	0,18 (0,14, 0,25)
Antifúngicos						
Ketoconazol	400 mg dosis única	400 mg dosis única	19	1,53 (1,44, 1,63)	1,10 (1,01, 1,19)	-
Antiácidos						
Antiácido hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 ml ^b dosis única	100 mg dosis única	15	0,89 (0,83, 0,96)	0,84 (0,75, 0,94)	-

^a 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.

^b Con 800 mg de hidróxido de aluminio y 800 mg de hidróxido de magnesio

^c 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 _{máx}	C _{tau}
Inmunosupresores					
Tacrolimus	dosis estable, dos veces por día (dosis diaria total: 0,5-16 mg)	20	1,51 (1,39, 1,65)	1,38 (1,20, 1,57)	1,57 (1,41, 1,74)
Sustrato de P-gp					
Digoxina	0,5 mg dosis única	18	1,21 (1,10, 1,32)	1,25 (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_{50} de 0,003 μ M. Maribavir y sus derivados 5'-mono y 5'-trifosfato a 100 μ M no tuvo un efecto significativo sobre la incorporación de desoxinucleósido-trifosfatos por la polimerasa de ADN del CMV humano. A una concentración de 100 μ M, 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 humano (MRC-5), de riñón embrionario humano (HEK) y células de fibroblastos de prepucio humano (MRHF). Los valores de CE_{50} variaron entre 0,03 y 2,2 μ M 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_{50} fue de 0,1 μ M (n=10, rango 0,03-0,13 μ M) y 0,28 μ M (n=10, rango 0,12-0,56 μ M) con ensayos de hibridación de ADN y de reducción de la placa, respectivamente. No se

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



observaron diferencias significativas en los valores de CE₅₀ 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 CE₅₀. La actividad de cinasa pUL97 inhibida por el maribavir es necesaria para activar al valganciclovir/ganciclovir.

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 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 F342 (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.

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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 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 ≤ 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 embrifetal 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 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 dos veces por día.

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

CONTRAINDICACIONES

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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 12. 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

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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 5). La Tabla 5 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 5: Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas ^a

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antiarrítmicos		
Digoxina ^b	↑ Digoxina	Utilizar con precaución cuando se administran LIVTENCITY y digoxina en forma concomitante
Anticonvulsivos		
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
Antimicobacterianos		
Rifabutina	↓ Maribavir	No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY y rifabutina debido a la posibilidad de disminución de la eficacia de LIVTENCITY
Rifampicina ^b	↓ Maribavir	No se recomienda la administración concomitante de LIVTENCITY y rifampicina debido a la posibilidad de disminución de la eficacia de LIVTENCITY
Productos a base de hierbas		
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
Inhibidores de HMG-CoA reductasa		
Rosuvastatina ^c	↑ Rosuvastatina	Se debe controlar atentamente al paciente por la posibilidad de eventos relacionados con

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



		rosuvastatina, en especial, la ocurrencia de miopatía y rabdomiólisis ^c
Inmunosupresores		
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 ^c
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 ^c
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 ^c
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 ^c

↓= disminución; ↑= aumento

^a Esta tabla no incluye a todas las interacciones

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

^c 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 embrionaria 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. En la población general de EE. UU., el riesgo basal estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario combinado, se administró maribavir a machos y hembras de ratas en dosis orales de 100, 200 o 400 mg/kg/día. Las hembras

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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 resorciones tempranas y de las pérdidas posteriores a la implantación a ≥ 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 ≥ 200 mg/kg/día. Maribavir no tuvo efectos sobre el crecimiento o el desarrollo embrionofetales 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 embrionofetales 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 ≥ 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 ≥ 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 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, 54 pacientes mayores de 65 años fueron tratados con LIVTENCITY. La seguridad, la efectividad y la farmacocinética fueron coherentes entre pacientes de edad avanzada (≥ 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.

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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 6.

Tabla 6: Eventos adversos (todos los grados) informados en >10% de los sujetos del grupo LIVTENCITY en el Estudio 303

EVENTO ADVERSO	LIVTENCITY N=234 (%)	TAI ^a N=116 (%)
Alteración del sentido del gusto ^b	46	4
Náuseas	21	22
Diarrea	19	21
Vómitos	14	16
Fatiga	12	9

^a 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

^b 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 raras 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).

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



Anomalías de laboratorio

En la Tabla 7 se presentan anomalías de laboratorio seleccionadas en sujetos con infecciones refractarias por CMV (con resistencia genotípica o sin ella).

Tabla 7: Anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en el Estudio 303

Parámetro de laboratorio	LITVENCITY N=234 n (%)	TAI N=116 n (%)
Neutrófilos (células/ μ 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/ μ l)		
<25.000	11 (5)	6 (5)
\geq 25.000 a <50.000	27 (12)	10 (9)
\geq 50.000 a <100.000	41 (18)	20 (17)
Creatinina (mg/dl)		
>2,5	16 (7)	12 (10)
1,5 a \leq 2,5	78 (33)	29 (25)

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: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> 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), 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

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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 8 a continuación.

Tabla 8: Resumen de las características basales de la enfermedad en el Estudio 303

Característica	LIVTENCITY 400 mg dos veces por día N = 235 n (%)	TAI N = 117 n (%)
Tipo de trasplante		
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)
Niveles de ADN de CVM		
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)
Infección sintomática por CMV confirmada en la evaluación basal		
No	214 (91)	109 (93)
Sí ^a	21 (9)	8 (7)
Síndrome por CMV (TOS solamente)	9 (43)	7 (88)
Enfermedad tisular invasiva	12 (57) ^a	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.
^a 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 y el control de los síntomas de infección por CMV al final de la Semana 8 del estudio con mantenimiento de este efecto del tratamiento hasta la Semana 16 del estudio.

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



Para el criterio de valoración primario, LITVENCITY fue estadísticamente superior al TAI (56% vs. 24%, respectivamente), como se observa en la Tabla 9.

Tabla 9: Análisis del criterio de valoración primario de la eficacia en la Semana 8 (conjunto aleatorizado) en el Estudio 303

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

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

^aNivel 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]).

^b 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 10.

Tabla 10: Análisis del fracaso para alcanzar el criterio de valoración primario de la eficacia

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

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.

^a 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]).

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

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

^d Incluye sujetos que completaron el tratamiento asignado del estudio y que no respondieron.

El efecto del tratamiento de LITVENCITY fue coherente en el tipo de trasplante, el grupo de edad y la presencia de síndrome/enfermedad por CMV al inicio. Sin embargo, LITVENCITY

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



fue menos efectivo en sujetos con niveles de ADN de CMV más elevados (≥ 50.000 UI/ml) y en aquellos sin resistencia genotípica (véase la Tabla 11).

Tabla 11: Sujetos con respuesta por subgrupo en el Estudio 303

	LIVTENCITY 400 mg Dos veces por día N=235		TAI N=117	
	n/N	%	n/N	%
Tipo de trasplante				
TOS	79/142	56	18/69	26
TCMH	52/93	56	10/48	21
Carga viral de ADN de CMV basal				
Baja (<9.100 UI/ml)	95/153	62	21/85	25
Intermedia (≥ 9.100 a <91.000 UI/ml)	32/68	47	5/25	20
≥ 9.100 a <50.000 UI/ml	29/59	49	4/20	20
≥ 50.000 a <91.000 UI/ml	3/9	33	1/5	20
Alta (≥ 91.000 UI/ml)	4/14	29	2/7	29
Resistencia genotípica a otros agentes anti-CMV				
Sí	76/121	63	14/69	20
No	42/96	44	11/34	32
Síndrome/enfermedad por CMV en la evaluación basal				
Sí	10/21	48	1/8	13
No	121/214	57	27/109	25
Grupo etario				
18 a 44 años	28/55	51	8/32	25
45 a 64 años	71/126	56	16/69	28
≥ 65 años	32/54	59	1/16	6

Criterios de valoración secundarios

La tabla 12 muestra los resultados del criterio de valoración secundario, el logro de un nivel de ADN del CMV < LIDC y el control^a de los síntomas en la Semana 8 con mantenimiento hasta la Semana 16.

Tabla 12: 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^a-----

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

^a 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

^b 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

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM



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

Opcativamente 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 N°: XX.XXX

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, Ireland.

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: MM/YYYY

Disposición: XXXX/YYYY



MAURO Valeria
CUIL 27268009596

RE-2023-100084341-APN-DTD#JGM

Proyecto de Prospecto – Livtencity - Vs. 0 - Revisión 08/22

Página 16 de 16

Página 16 de 16

Página 16 de 16



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO prod. LIVTENCITY EX-2022-82491755- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 19:23:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 19:23:07 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LIVTENCITY®
MARIBAVIR 200 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta bajo receta Archivada

Industria Estadounidense

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

<p>¿Qué es LIVTENCITY?</p> <p>LIVTENCITY es un medicamento recetado que se usa para tratar la infección y la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en adultos que han recibido un trasplante, cuando su infección o enfermedad no responde al tratamiento con los medicamentos ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet.</p>		
<p>Antes de tomar LIVTENCITY, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:</p> <ul style="list-style-type: none">• está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si LIVTENCITY causará daño a su bebé nonato.• están amamantando o planean amamantar. No se sabe si LIVTENCITY pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con LIVTENCITY. <p>Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales. LIVTENCITY puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que LIVTENCITY actúa y causar efectos secundarios graves.</p> <p>Informe especialmente a médico si toma un medicamento anticonvulsivo.</p> <ul style="list-style-type: none">• Puede pedirle a su médico o farmacéutico una lista de medicamentos que interactúan con LIVTENCITY.• No comience un nuevo medicamento sin decírselo a su proveedor de atención médica. Su médico le dirá si es seguro tomar LIVTENCITY con otros medicamentos.• Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.		
<p>¿Cómo debo tomar LIVTENCITY?</p> <ul style="list-style-type: none">• Tome LIVTENCITY exactamente como su médico le indique que la tome.• Tome LIVTENCITY 2 veces al día.• Tome LIVTENCITY con o sin alimentos.• Si toma demasiada LIVTENCITY, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.		
<p>¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de LIVTENCITY?</p> <p>Los efectos secundarios más comunes de LIVTENCITY incluyen:</p> <table><tr><td><ul style="list-style-type: none">• cambios en el gusto• Náuseas• diarrea</td><td><ul style="list-style-type: none">• vómito• cansancio</td></tr></table>	<ul style="list-style-type: none">• cambios en el gusto• Náuseas• diarrea	<ul style="list-style-type: none">• vómito• cansancio
<ul style="list-style-type: none">• cambios en el gusto• Náuseas• diarrea	<ul style="list-style-type: none">• vómito• cansancio	



<p>Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LIVTENCITY.</p> <p>Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a nuestra línea gratuita para pacientes 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en el sitio web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llame a "ANMAT responde" 0800-333-1234.</p>
<p>¿Cómo debo almacenar LIVTENCITY?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guarde LIVTENCITY a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C. <p>Mantenga LIVTENCITY y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.</p>
<p>Información general sobre el uso seguro y eficaz de LIVTENCITY.</p> <p>Los medicamentos a veces se prescriben para fines distintos de los enumerados en el folleto de información para el paciente. No use LIVTENCITY para una condición para la cual no fue prescrito. No le dé LIVTENCITY a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos. Puede pedirle a su farmacéutico o médico información sobre LIVTENCITY que está escrita para profesionales de la salud.</p>
<p>¿Cuáles son los ingredientes de LIVTENCITY?</p> <p>Ingrediente activo: maribavir</p> <p>Ingredientes inactivos: Opadry Blue II, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio.</p>

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada bajo condiciones especiales por el Ministerio de Salud. Número de certificado: XX.XXX

Fabricado por: Catalent CTS, LLC, 10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, USA.
Empaquetado en: 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 de la última revisión: MM/AAAA

N° de disposición: XXXX/AAAA



MAURO Valeria
CUIL 27268009506

Procedimiento de información al paciente – Livtencity - Vs. 0 Revisión 08/22

RE-2023-100084042-APN-DTD#JGM

Página 2 de 2





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE prod. LIVTENCITY EX-2022-82491755- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 19:23:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 19:23:22 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Constancia Notificación Electrónica

Número:

Referencia: Notificación al ciudadano

Motivo: NOTIFIC DISP ANMAT 880/24 , ANEXOS Y CERTIFIC INSCRIPCION

Se han notificado los siguientes documentos:

CE-2024-10829544-APN-ANMAT#MS
DI-2024-09034604-APN-ANMAT#MS
IF-2024-02627507-APN-DERM#ANMAT
IF-2024-02627582-APN-DERM#ANMAT
IF-2024-02627632-APN-DERM#ANMAT
IF-2024-02627552-APN-DERM#ANMAT

Usuarios notificados:

Razón social: TAKEDA ARGENTINA SOCIEDAD ANONIMA
CUIT/CUIL: 30708282150

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.31 11:19:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.31 11:19:33 -03:00