ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate
PREVYMIS 480 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine letermovir 240 mg.

PREVYMIS 480 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine letermovir 480 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 240 mg conţine lactoză 4 mg (sub formă de lactoză monohidrat).
Fiecare comprimat filmat de 480 mg conţine lactoză 6,4 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate

Comprimat oval, de culoare galbenă, cu dimensiunile de 16,5 mm x 8,5 mm, marcat cu „591” pe o față şi cu logo-ul companiei pe cealaltă față.

PREVYMIS 480 mg comprimate filmate

Comprimat oval, biconvex, de culoare roz, cu dimensiunile de 21,2 mm x 10,3 mm, marcat cu „595” pe o față şi cu logo-ul companiei pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

PREVYMIS este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) şi al bolii induse de virusul citomegalic la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

PREVYMIS este indicat în tratamentul profilactic al bolii induse de CMV la adulții CMV-seronegativi la care s-a efectuat un transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-].

Trebuie acordată atenţie deosebită recomandarilor oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antivirale.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu PREVYMIS trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienților la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoetice sau transplant de rinichi.

Doze

PREVYMIS este disponibil şi sub formă de concentrat pentru soluţie perfuzabilă (240 mg şi 480 mg).

Cele două forme farmaceutice ale PREVYMIS, comprimate filmate şi concentrat pentru soluţie perfuzabilă, pot fi utilizate în mod alternativ, conform deciziei medicului, fără a fi necesară ajustarea dozei.

Doza recomandată de PREVYMIS este un comprimat de 480 mg, administrat o dată pe zi.

TCSH
Tratamentul cu PREVYMIS trebuie început după TCSH. Tratamentul cu PREVYMIS poate fi iniţiat în ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 28 zile după TCSH. Tratamentul cu PREVYMIS poate fi iniţiat înainte sau după grefare. Tratamentul profilactic cu PREVYMIS trebuie continuat pe durata a 100 zile după TCSH.

Profilaxia prelungită cu PREVYMIS mai mult de 100 zile după TCSH poate fi benefică la unii pacienți cu risc crescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV (vezi pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea administrării PREVYMIS pentru mai mult de 200 zile nu au fost studiate în studii clinice.

Transplant de rinichi
Tratamentul cu PREVYMIS trebuie început în ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 7 zile după transplantul de rinichi și trebuie continuat pe durata a 200 zile după transplant.

Ajustarea dozei
În cazul în care PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină, doza de PREVYMIS trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

- Dacă administrarea ciclosporinei este iniţiată după începerea tratamentului cu PREVYMIS, următoarea doză de PREVYMIS trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu PREVYMIS, doza următoare de PREVYMIS trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS.

Doze omise
Pacienţii trebuie instruiţi ca, în cazul omiterii unei doze de PREVYMIS, să o administreze imediat ce îşi amintesc. Dacă nu îşi amintesc până la momentul administrării următoarei doze, aceştia trebuie să renunţe la administrarea dozei omise şi să urmeze schema obişnuită de administrare. Pacienţii nu trebuie să utilizeze o doză dublă sau o doză mai mare decât cea recomandată.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în funcţie de vârstă (vezi pct. 5.1 şi 5.2)

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în cazurile de insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child-Pugh A) până la moderată (Clasa Child-Pugh B). PREVYMIS nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă hepatică asociată cu insuficienţă renală
PREVYMIS nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală
Nu este recomandată ajustarea dozei de PREVYMIS la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea şi siguranţa nu au fost demonstrate la pacienţii cu BRST.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea PREVYMIS la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.
Comprimatul trebuie înghiţit întreg şi poate fi luat cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Administrare concomitentă cu pimozidă (vezi pct. 4.4 şi 4.5).
Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot (vezi pct. 4.4 şi 4.5).
Administrare concomitentă cu sunătoare *(Hypericum perforatum)* (vezi pct. 4.5).
Atunci când letermovir este administrat concomitent cu ciclosporina:
Este contraindicată administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastină (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Monitorizarea ADN CMV la pacienţii la care s-a efectuat TCSH

În cadrul unui studiu de fază 3 (P001), siguranța și eficacitatea letermovir la pacienții la care s-a efectuat TCSH cu rezultat negativ la testarea ADN CMV au fost stabilite înainte de inițierea tratamentului profilactic. Viremia ADN CMV a fost monitorizată săptămânal până în săptămâna 14 după transplant și apoi la fiecare două săptămâni până în săptămâna 24 după transplant. În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă și s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)). La pacienții la care a fost inițiat tratamentul profilactic cu letermovir și la care testul inițial ADN CMV a fost ulterior pozitiv, tratamentul profilactic poate fi continuat atunci când criteriile PET nu sunt îndeplinite (vezi pct. 5.1).

Riscul de reacţii adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacţiunilor cu alte medicamente

Utilizarea PREVYMIS concomitent cu anumite medicamente poate genera interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:

- posibile reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
- scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Consultaţi Tabelul 1 pentru măsuri de prevenire sau abordare a acestor interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, inclusiv pentru recomandări privind dozele (vezi pct. 4.3 şi 4.5).

Interacțiuni medicamentoase

PREVYMIS trebuie utilizat cu prudenţă concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A şi al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil şi chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă şi/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după inițierea și după oprirea tratamentului cu letermovir (vezi pct. 4.5), precum și după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate (vezi pct. 4.5). Ca urmare, pentru voriconazol, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (*therapeutic drug monitoring* - TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia.

Letermovir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine (vezi pct. 4.5 și Tabelul 1).

Excipienţi

PREVYMIS conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Informații generale cu privire la diferențele de expunere la letermovir între schemele terapeutice diferite de administrare a dozelor

- Expunerea plasmatică estimată la letermovir este diferită în funcție de schema terapeutică de administrare a dozelor utilizată (vezi tabelul de la pct. 5.2). Prin urmare, consecințele clinice ale interacțiunilor medicamentoase pentru letermovir vor depinde de schema terapeutică de administrare a dozelor de letermovir utilizată și de faptul dacă letermovir este sau nu administrat concomitent cu ciclosporină.
- Administrarea ciclosporinei concomitent cu letermovir poate determina efecte marcate sau suplimentare asupra medicamentelor administrate concomitent, comparativ cu administrarea letermovirului în monoterapie (vezi Tabelul 1).

Efectul altor medicamente asupra letermovir

In vivo, căile principale de eliminare a letermovirului sunt excreția biliară și glucuronoconjugarea. Importanța relativă a acestor căi de eliminare nu este cunoscută. Ambele căi de eliminare implică absorbția activă în hepatocit de către transportorii de captare hepatocitari OATP1B1/3. După absorbție, glucuronoconjugarea letermovirului este mediată de UGT1A1 și 3. Letermovir pare să fie supus efluxului mediat de gp-P și BCRP la nivelul ficatului și a intestinului (vezi pct. 5.2).

Inductori ai enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor sau ai transportorilor

Administrarea PREVYMIS (asociat sau nu cu ciclosporină) concomitent cu inductori moderați și puternici ai transportorilor (de exemplu gp-P) și/sau ai enzimelor (de exemplu UGT) nu este

recomandată, deoarece poate determina expunerea la concentrații subterapeutice de letermovir (vezi Tabelul 1).
-Exemplele de inductori puternici includ rifampicină, fenitoină, carbamazepină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), rifabutină și fenobarbital.
-Exemplele de inductori moderați includ tioridazină, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz și etravirină.

Administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat inițial o creștere a concentrațiilor plasmatice de letermovir (din cauza inhibării OATP1B1/3 și/sau gp-P) care nu este relevantă clinic, urmată de o scădere relevantă clinic a concentrațiior plasmatice de letermovir (din cauza inducției gp-P/UGT) la continuarea administrării concomitente cu rifampicina (vezi Tabelul 1).

Efecte suplimentare ale altor medicamente asupra letermovirului, atunci când acesta este administrat concomitent cu ciclosporina

Inhibitori ai OATP1B1 sau 3
Administrarea PREVYMIS concomitent cu medicamente care sunt inhibitori ai proteinelor transportoare OATP1B1/3 poate să ducă la creşteri ale concentraţiilor plasmatice de letermovir. Dacă PREVYMIS este administrat concomitent cu o ciclosporină (un inhibitor potent al OATP1B1/3), doza recomandată de PREVYMIS este 240 mg, o dată pe zi (vezi Tabelul 1 şi pct. 4.2 şi 5.2). Se recomandă precauție în cazul în care alți inhibitori ai OATP1B1/3 sunt utilizați concomitent cu tratamentul cu letermovir administrat împreună cu ciclosporină.
-Exemplele de inhibitori ai OATP1B1 includ gemfibrozil, eritromicină, claritromicină și câțiva inhibitori de protează (atazanavir, simeprevir).

Inhibitori ai gp-P/BCRP
Rezultatele testelor *in vitro* indică faptul că letermovirul este un substrat al gp-P/BCRP. Modificările concentraţiilor plasmatice ale letermovir ca urmare a inhibării gp-P/BCRP de itraconazol nu au fost relevante clinic.

Efectul letermovir asupra altor medicamente

Medicamente eliminate în principal prin metabolizare sau influențate de transportul activ
In vivo, letermovir este în general un inductor al enzimelor și transportorilor. Cu excepția cazului în care o anumită enzimă sau un anumit transportor sunt și inhibați, poate fi anticipată apariția inducerii (vezi mai jos). Prin urmare, letermovir poate determina o scădere a expunerii plasmatice și, posibil, reducerea eficacității medicamentelor administrate concomitent, care sunt în principal eliminate prin intermediul metabolizării enzimatice sau transportului activ.

Magnitudinea efectului de inducere depinde de calea de administrarea a letermovirului și de administrarea concomitentă cu ciclosporina.
Efectul complet de inducere poate să apară după 10-14 zile de tratament cu letermovir. Timpul necesar unui anumit medicament pentru a ajunge la starea de echilibru va influența, de asemenea, timpul necesar pentru a influența complet concentrațiile plasmatice.

In vitro, letermovir este un inhibitor al enzimelor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 și OAT3, la concentrații plasmatice relevante *in vivo*. *In vivo,* sunt disponibile studii care investighează efectul net asupra CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3, suplimentar enzimei CYP2C19. *In vivo,* efectul net asupra celorlalte enzime și transportori enumerați nu este cunoscut. Informații detaliate sunt prezentate mai jos.
Nu se cunoaște dacă letermovir poate influența expunerea la piperacilină/tazobactam, amfotericină B și micafungină. Interacțiunea potențială dintre letermovir și aceste medicamente nu a fost investigată. Există un risc teoretic de expunere redusă, ca urmare a inducerii, dar, în prezent, magnitudinea efectului şi respectiv, relevanța clinică nu sunt cunoscute.

Medicamente metabolizate de CYP3A
In vivo, letermovir este un inhibitor moderat al CYP3A. Administrarea PREVYMIS concomitent cu midazolam (un substrat al CYP3A) administrat pe cale orală determină creşterea de 2-3 ori a concentraţiilor plasmatice de midazolam. Administrarea concomitentă a PREVYMIS poate genera creşteri relevante clinic ale concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent şi care sunt substraturi ale CYP3A (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).
-Exemplele de astfel de medicamente includ anumite medicamente imunosupresoare (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus), inhibitori de HMG-CoA reductază şi amiodaronă (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă cu pimozidă şi alcalozi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Magnitudinea efectului de inducere a CYP3A depinde de calea de administrare a letermovirului şi de administrarea concomitentă cu ciclosporina.
Din cauza inhibării dependente de timp şi a inducerii simultane, este posibil ca efectul inhibitor enzimatic net să nu poată fi atins decât după 10-14 zile. Timpul necesar unui anumit medicament administrat concomitent pentru atingerea stării de echilibru va influența, de asemenea, timpul necesar atingerii concentrațiilor plasmatice care să determine efectul terapeutic maxim. Efectul inhibitor va dispărea după 10-14 zile de la terminarea tratamentului. Dacă monitorizarea este luată în considerare, aceasta este recomandată în primele 2 săptămâni după inițierea și oprirea tratamentului cu letermovir (vezi pct. 4.4), precum și după schimbarea modului de administrare a letermovir.

Medicamente transportate de către OATP1B1/3
Letermovir este un inhibitor al transportorilor OATP1B1/3. Administrarea PREVYMIS poate genera o creştere relevantă clinic a concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent şi care sunt substraturi ale OATP1B1/3.
-Exemplele de astfel de medicamente includ inhibitori de HMG-CoA reductază, fexofenadină, repaglinidă şi gliburidă (vezi Tabelul 1). Comparând schemele terapeutice de administrare a dozelor de letermovir utilizat fără ciclosporină, efectul este mai pronunțat după administrarea intravenoasă decât după administrarea orală a letermovirului.
Este posibil ca magnitudinea inhibării OATP1B1/3, cu efect asupra medicamentelor administrate concomitent, să fie mai mare atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină (un inhibitor potent al OATP1B1/3). Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul în care schema de administrare a dozelor de letermovir este modificată în timpul tratamentului concomitent cu un substrat al OATP1B1/3.

Medicamente metabolizate de CYP2C9 și/sau CYP2C19
Administrarea PREVYMIS concomitent cu voriconazol (un substrat al CYP2C19) determină scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol, indicând faptul că letermovir este un inductor al CYP2C19. Este posibil ca CYP2C9 să fie, de asemenea, indus. Letermovirul are potențialul de a reduce expunerea la substraturile CYP2C9 și/sau CYP2C19 și, posibil, să determine concentrații plasmatice mai mici decât cele terapeutice.
-Exemplele de astfel de medicamente includ warfarină, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidină, tolbutamidă (vezi Tabelul 1).
Se preconizează ca efectul să fie mai puțin pronunțat atunci când letermovir este administrat pe cale orală, fără ciclosporină, decât în cazul în care letermovir este administrat pe cale intravenoasă cu sau fără ciclosporină, sau letermovir este administrat pe cale orală concomitent cu ciclosporină. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când schema terapeutică de administrare a dozelor de letermovir este schimbată în timpul tratamentului concomitent cu un substrat CYP2C9 sau CYP2C19. De asemenea, a se vedea, mai sus, informațiile generale privind efectul inductor, referitoare la evoluția în timp a interacțiunii.

Medicamente metabolizate de CYP2C8
In vitro, letermovir inhibă CYP2C8, dar datorită potențialului său inductor poate să și inducă CYP2C8. *In vivo*, efectul net nu este cunoscut.
-Un exemplu de astfel de medicament, eliminat în principal de către CYP2C8 este reprezentat de repaglinidă (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă de repaglinidă și letermovir utilizat cu sau fără ciclosporină nu este recomandată.

Medicamente transportate de către gp-P la nivelul intestinului
Letermovir este un inductor al gp-P intestinale. Administrarea PREVYMIS poate determina scăderi semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt transportate în mod semnificativ de către gp-P la nivel intestinal, cum sunt dabigatran și sofosbuvir.

Medicamente metabolizate de către CYP2B6, UGT1A1 sau transportate de către BCRP sau OATP2B1
In vivo, letermovirul este, în general, un inductor, dar, *in vitro* s-a observat că are și efect inhibitor asupra CYP2B6, UGT1A1, BCRP și OATP2B1. *In vivo*, efectul net nu este cunoscut. Prin urmare, concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori, pot crește sau scădea atunci când sunt administrate concomitent cu letermovir. Monitorizarea suplimentară poate fi recomandată; consultați informațiile de prescriere pentru astfel de medicamente.
-Exemplele de medicamente care sunt metabolizate de către CYP2B6 includ bupropionă.
-Exemplele de medicamente care sunt metabolizate de către UGT1A1 includ raltegravir și dolutegravir.
-Exemplele de medicamente care sunt transportate de către BCRP includ rosuvastatină și sulfasalazină.
-Un exemplu de medicament transportat de către OATP2B1 este celiprolol.

Medicamente transportate de către transportorul renal OAT3
Datele *in vitro* indică faptul că letermovir este un inhibitor al OAT3; prin urmare, *in vivo,* letermovir poate fi un inhibitor al OAT3. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de către OAT3 pot fi crescute.
-Exemplele de medicamente care sunt transportate de către OAT3 includ ciprofloxacină, tenofovir, imipenem, și cilastatină.

Informații generale

În cazul în care, din cauza tratamentului cu PREVYMIS, sunt efectuate ajustări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent, dozele respective trebuie reajustate după încheierea tratamentului cu PREVYMIS. De asemenea, la schimbarea căii de administrare sau a medicamentului imunosupresor administrat concomitent poate fi necesară o ajustare a dozei.

Tabelul 1 conţine o listă a interacţiunilor medicamentoase stabilite sau posibil semnificative clinic. Interacţiunile medicamentoase descrise sunt bazate pe studiile realizate cu PREVYMIS sau sunt interacţiuni medicamentoase estimate ca posibile în cazul utilizării PREVYMIS (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.1 şi 5.2).

Tabelul 1: Interacţiuni şi recomandări privind doza administrată în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente. Trebuie luat în considerare faptul că tabelul nu este exhaustiv, dar oferă exemple de interacțiuni relevante clinic. A se vedea, de asemenea, mai sus, textul general privind interacțiunile medicament-medicament (DDI – drug-drug interactions).*

Dacă nu este specificat altfel, studile de interacțiune au fost efectuate cu letermovir administrat pe cale orală, fără ciclosporină. Vă rugăm să luați în considerare faptul că potențialul de interacțiune și consecințele clinice pot fi diferite atunci când letermovir este administrat oral sau intravenos, sau dacă este administrat concomitent cu ciclosporină. Recomandarea privind administrarea concomitentă trebuie reevaluată dacă este modificată calea de administrare sau este schimbat medicamentul imunosupresor administrat concomitent.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Antibiotice		
nafcilină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Nafcilina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu nafcilină.
Antifungice		
fluconazol (400 mg doză unică)/letermovir (480 mg doză unică)	↔ fluconazol ASC 1,03 (0,99, 1,08) C_{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovir ASC 1,11 (1,01, 1,23) Cmax 1,06 (0,93, 1,21) Interacțiunea la starea de echilibru nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Nu este necesară ajustarea dozei.
itraconazol (200 mg administrat oral o dată pe zi)/letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↔ itraconazol ASC 0,76 (0,71, 0,81) C_{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir ASC 1,33 (1,17, 1,51) C_{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Nu este necesară ajustarea dozei.
posaconazol[‡] (300 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↔ posaconazol ASC 0,98 (0,82, 1,17) C_{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
voriconazol[‡] (200 mg administrat de 2 ori pe zi)/ letermovir (480 mg zilnic)	↓ voriconazol ASC 0,56 (0,51, 0,62) C_{max} 0,61 (0,53, 0,71) (inducere a CYP2C9/19)	În cazul în care este necesară administrarea concomitentă, este recomandată monitorizarea atentă (TDM) a efectului terapeutic al voriconazolului în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir , cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir sau a medicamentelor imunosupresoare utilizate concomitent.
Antimicobacteriene		
rifabutină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Rifabutina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu rifabutină.
rifampicină		Administrarea de doze repetate de rifampicină poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu rifampicină.
(600 mg doză unică administrată oral)/letermovir (480 mg doză unică administrată oral)	↔letermovir ASC 2,03 (1,84, 2,26) C_{max} 1,59 (1,46, 1,74) C_{24} 2,01 (1,59, 2,54) (inhibare a OATP1B1/3 și/sau gp-P)	
(600 mg doză unică administrată intravenos)/letermovir (480 mg doză unică administrată oral)	↔letermovir ASC 1,58 (1,38, 1,81) C_{max} 1,37 (1,16, 1,61) C_{24} 0,78 (0,65, 0,93) (inhibare a OATP1B1/3 și/sau gp-P)	
(600 mg administrat oral o dată pe zi)/letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↓ letermovir ASC 0,81 (0,67, 0,98) C_{max} 1,01 (0,79, 1,28) C_{24} 0,14 (0,11, 0,19) (Cumulare a inhibării OATP1B1/3 și/sau gp-P și a inducerii gp-P/UGT)	
(600 mg administrat oral o dată pe zi (după 24 ore de la administrarea rifampicinei))[§]/ letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↓ letermovir ASC 0,15 (0,13, 0,17) C_{max} 0,27 (0,22, 0,31) C_{24} 0,09 (0,06, 0,12) (inducere a gp-P/UGT)	

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Antipsihotice		
tioridazină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Tioridazina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu tioridazină.
Antagoniști ai endotelinei		
bosentan	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Bosentan poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu bosentan.
Antivirale		
aciclovir[‡] (400 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↔ aciclovir ASC 1,02 (0,87, 1,2) C_{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Nu este necesară ajustarea dozei.
valaciclovir	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ valaciclovir	Nu este necesară ajustarea dozei.
Produse din plante		
Sunătoare (*Hypericum perforatum*)	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Sunătoarea poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Administrarea PREVYMIS concomitent cu sunătoare este contraindicată.
Medicamente anti-HIV		
efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT) ↑ or ↓ efavirenz (inhibare sau inducere a CYP2B6)	Efavirenz poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu efevirenz.
etravirină, nevirapină, ritonavir, lopinavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Aceste medicamente antivirale pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu aceste medicamente antivirale.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†]** **Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max}** **(mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Inhibitori de HMG-CoA reductază		
atorvastatină[‡] (20 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↑ atorvastatină ASC 3,29 (2,84, 3,82) C_{max} 2,17 (1,76, 2,67) (inhibare a CYP3A, OATP1B1/3)	Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopatia. Doza de atorvastatină nu trebuie să depăşească 20 mg zilnic în cazul administrării concomitente cu PREVYMIS[#]. Deși nu a fost studiată, în cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, se preconizează ca mărimea creșterii concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei să fie mai mare decât în cazul administrării PREVYMIS în monoterapie. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, administrarea de atorvastatină este contraindicată.
simvastatină, pitavastatină, rosuvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ inhibitori de HMG-CoA reductază (inhibare a CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir poate determina creșterea substanțială a concentraţiilor plasmatice ale acestor statine. Nu este recomandată administrarea concomitentă cu PREVYMIS utilizat în monoterapie. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină nu este recomandată administrarea de statine.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
fluvastatină, pravastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ inhibitori de HMG-CoA reductază (inhibare a OATP1B1/3 și/sau BCRP)	Letermovir poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale statinelor. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu aceste statine poate fi necesară o ajustare a dozei de statină[#]. Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopatia. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, nu este recomandată administrarea pravastinei, iar pentru fluvastatină poate fi necesară o reducere a dozei. Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopatia.
Imunosupresoare		
ciclosporină (50 mg doză unică)/ letermovir (240 mg zilnic)	↑ ciclosporină ASC 1,66 (1,51, 1,82) C_{max} 1,08 (0,97, 1,19) (inhibare a CYP3A)	În cazul în care PREVYMIS este administrat concomitent cu o ciclosporină, doza de PREVYMIS trebuie scăzută până la 240 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 5.1). Concentraţiile de ciclosporină din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului şi ulterior după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de ciclosporină trebuie ajustată corespunzător[#].
ciclosporină (200 mg doză unică)/ letermovir (240 mg zilnic)	↑ letermovir ASC 2,11 (1,97, 2,26) C_{max} 1,48 (1,33, 1,65) (inhibare a OATP1B1/3)	
micofenolat de mofetil (1 g doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↔acid micofenolic ASC 1,08 (0,97, 1,20) C_{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ letermovir ASC 1,18 (1,04, 1,32) C_{max} 1,11 (0,92, 1,34)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
sirolimus[‡] (2 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01, 3,85) C_{max} 2,76 (2,48, 3,06) (inhibare a CYP3A) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Concentraţiile de sirolimus din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului, la schimbarea căii de administrare a PREVYMIS şi ulterior, după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de sirolimus trebuie ajustată corespunzător[#]. Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice de sirolimus la inițierea și întreruperea tratamentului cu ciclosporină administrată concomitent cu PREVYMIS. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină consultați, de asemenea, informațiile de prescriere ale sirolimus pentru recomandări specifice privind dozele în cazul administrării sirolimus împreună cu ciclosporină. Atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină, magnitudinea creșterii concentrațiilor plasmatice de sirolimus poate fi mai mare, comparativ cu administrarea PREVYMIS în monoterapie.
tacrolimus (5 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↑ tacrolimus ASC 2,42 (2,04, 2,88) C_{max} 1,57 (1,32, 1,86) (inhibare a CYP3A)	Concentraţiile de tacrolimus din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului, la schimbarea modului de admininistrare a PREVYMIS şi ulterior după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată corespunzător[#].
tacrolimus (5 mg doză unică)/ letermovir (80 mg de 2 ori pe zi)	↔ letermovir ASC 1,02 (0,97, 1,07) C_{max} 0,92 (0,84, 1)	
Contraceptive cu administrare orală		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG)[‡] (0,15 mg) doză unică/ letermovir (480 mg zilnic)	↔ EE ASC 1,42 (1,32, 1,52) C_{max} 0,89 (0,83, 0,96) ↔ LNG ASC 1,36 (1,30, 1,43) C_{max} 0,95 (0,86, 1,04)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Alte contraceptive cu administrare orală, cu efect sistemic de tip steroidian	Risc de ↓ a contraceptivelor cu efect sistemic de tip steroidian	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale contraceptivelor cu efect sistemic de tip steroidian, cu administrare orală, afectând astfel eficacitatea acestora. Pentru a asigura un efect contraceptiv adecvat, în cazul utilizării contraceptivelor orale, trebuie alese medicamente care conţin EE sau LNG.
Medicamente antidiabetice		
repaglinidă	Interacţiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ sau ↓ repaglinidă (inducere a CYP2C8, inhibare a CYP2C8 şi OATP1B)	Letermovir poate determina creşterea sau scăderea concentraţiilor plasmatice de repaglinidă (efectul net nu este cunoscut). Nu este recomandată administrarea concomitentă. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, se preconizează creşterea concentraţiilor plasmatice ale repaglinidei, ca urmare a inhibării suplimentare a OATP1B de către ciclosporină. Administrarea concomitentă nu este recomandată[#].
gliburidă	Interacţiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ gliburidă (inhibare a OATP1B1/3, inhibare a CYP3A, inducere a CYP2C9)	Letermovir poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice de gliburidă. Se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei în primele 2 săptămâni de la iniţierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir , cât şi după schimbarea căii de administrare a letermovir. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină consultaţi, de asemenea, informaţiile de prescriere ale gliburidei pentru recomandări specifice privind dozele.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Medicamente antiepileptice (a se vedea, de asemenea, textul general)		
carbamazepină, fenobarbital	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Carbamazepina sau fenobarbitalul pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital.
fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT) ↓ fenitoină (inducere a CYP2C9/19)	Fenitoina poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice de letermovir. Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice de fenitoină. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu fenitoină.
Medicamente anticoagulante orale		
warfarină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ warfarină (inducere a CYP2C9)	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale warfarinei. Raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat frecvent pe perioada în care warfarina este administrată concomitent cu tratamentul cu PREVYMIS[#]. Se recomandă monitorizarea în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir , cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir sau a medicamentului imunosupresor.
dabigatran	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ dabigatran (inducere a gp-P intestinală)	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale dabigatranului și poate scădea eficacitatea acestuia. Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității dabigatranului. Dabigatran este contraindicat atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Sedative		
midazolam (1 mg doză unică administrată intravenos)/ letermovir (240 mg administrat oral o dată pe zi) midazolam (2 mg doză unică administrată oral)/ letermovir (240 mg administrat oral o dată pe zi)	↑ midazolam intravenos: ASC 1,47 (1,37, 1,58) C_{max} 1,05 (0,94, 1,17) Administrare orală: ASC 2,25 (2,04, 2,48) C_{max} 1,72 (1,55, 1,92) (inhibare a CYP3A)	În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu midazolam, trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă pentru simptomele de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam[#]. Concentrațiile plasmatice de midazolam pot fi mai mari atunci când midazolam este administrat concomitent cu letermovir în doza clinică recomandată, comparativ cu letermovir administrat în doza studiată.
Agoniști ai receptorilor opiozi		
Exemple: alfentanil, fentanil	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ medicamente opioide metabolizate de CYP3A (inhibare a CYP3A)	Pe durata administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariţia reacţiilor adverse corelate cu aceste medicamente. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei pentru medicamentele opiode metabolizate de către CYP3A[#] (vezi pct. 4.4). Monitorizarea se recomandă, de asemenea, la schimbarea căii de administrare. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină magnitudinea creșterii concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor opioide metabolizate de către CYP3A poate fi mai mare. În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină și fentanil sau alfentanil trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă pentru simptomele de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Consultați informațiile de prescriere ale medicamentelor respective (vezi pct. 4.4).

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Medicamente antiaritmice		
amiodaronă	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ amiodaronă (inhibarea în special a CYP3A și inhibare sau inducere a CYP2C8)	Letermovir poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale amiodaronei. În timpul administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse corelate cu amiodarona. În cazul în care amiodarona este administrată concomitent cu PREVYMIS trebuie efectuată monitorizarea concentrațiilor plasmatice de amiodaronă în mod regulat[#].
chinidină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ chinidină (inhibare a CYP3A)	Letermovir poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale chinidinei. În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu chinidina trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă. Consultați informațiile de prescriere referitoare la medicamentele respective[#].
Medicamente pentru afecțiuni cardiovasculare		
digoxină[‡] (0,5 mg doză unică)/ letermovir (240 mg de două ori pe zi)	↔ digoxină ASC 0,88 (0,80, 0,96) C_{max} 0,75 (0,63, 0,89) (inducere a gp-P)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori ai pompei de protoni		
omeprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓omeprazol (inducere a CYP2C19) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor substrat pentru CYP2C19. Poate fi necesară o monitorizare clinică şi ajustarea dozei.
pantoprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓pantoprazol (posibil ca urmare a inducerii CYP2C19) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor substrat pentru CYP2C19. Poate fi necesară o monitorizare clinică şi ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Medicamente care promovează starea de veghe		
modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Modafinil poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu modafinil.

*Acest tabel nu este exhaustiv.
[†] ↓ =scădere, ↑ =creştere
↔ =fără modificări clinice relevante
[‡] Studiu de interacţiune unidirecţională care a evaluat efectul letermovir asupra medicamentului administrat concomitent.
[§] Aceste date reprezintă efectul rifampicinei asupra letermovirului după 24 ore de la ultima doză de rifampicină.
[#]Consultaţi informaţiile de prescriere pentru medicamentul respectiv.

Copii şi adolescenţi
Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea letermovir la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).
PREVYMIS nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă letermovir se excretă în laptele uman.
La animale, datele farmacodinamice/toxicologice disponibile au arătat că letermovir se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.3).
Un risc la nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.
Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/amânarea tratamentului cu PREVYMIS, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil şi beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra fertilităţii la femelele şobolan. Au fost observate toxicitate testiculară ireversibilă şi efecte asupra fertilităţii la şobolanii masculi, însă nu şi la masculii de şoarece sau maimuţe.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

PREVYMIS poate avea o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La anumiți pacienți, în timpul tratamentului cu PREVYMIS au fost raportate fatigabilitate şi vertij, care pot influența capacitatea unui pacient de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Evaluarea siguranţei utilizării PREVYMIS s-a bazat pe trei studii clinice de fază 3.

TCSH
În cadrul P001, la 565 pacienți cu TCSH s-a administrat PREVYMIS sau placebo până în săptămâna 14 după transplant, iar siguranţa a fost urmărită până în săptămâna 24 după transplant (vezi pct. 5.1). Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate, apărute la cel puţin 1% dintre subiecţii grupului în care s-a administrat PREVYMIS cu o frecvenţă mai mare decât în cazul administrării de placebo au fost: greaţă (7,2%), diaree (2,4%) şi vărsături (1,9%). Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea administrării PREVYMIS au fost: greaţă (1,6%), vărsături (0,8%) şi dureri abdominale (0,5%).

În cadrul P040, la 218 pacienți la care s-a efectuat TCSH s-a administrat PREVYMIS sau placebo din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH, iar siguranţa a fost urmărită până în săptămâna 48 după TCSH (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse raportate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al PREVYMIS, așa cum a fost caracterizat în studiul P001.

Transplant de rinichi
În cadrul P002, la 292 pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi s-a administrat PREVYMIS până în săptămâna 28 (~200 zile) după transplant (vezi pct. 5.1).

Prezentarea reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse prezentate în continuare au fost identificate la pacienţii cărora li s-a administrat PREVYMIS în cadrul studiilor clinice. Reacţiile adverse sunt enumerate mai jos în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) sau foarte rare (< 1/10000).

Tabelul 2: Reacţiile adverse identificate în cazul administrării PREVYMIS

Frecvenţă	Reacţii adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	disgeuzie, cefalee
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	vertij
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	greaţă, diaree, vărsături
Mai puțin frecvente	dureri abdominale
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei
Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	valori crescute ale creatininei sanguine
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	oboseală, edem periferic

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există experienţă în ceea ce priveşte supradozajul cu PREVYMIS la om. În timpul studiilor clinice de fază 1, la 86 de subiecţi sănătoşi s-au administrat doze de PREVYMIS care au variat între 720 mg/zi şi 1440 mg/zi, pe o perioadă de până la 14 zile. Profilul de reacţii adverse a fost similar cu cel observat în cazul utilizării dozei terapeutice de 480 mg/zi. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu PREVYMIS. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru apariţia de reacţii adverse şi să se instituie un tratament simptomatic adecvat.

Nu se cunoaşte dacă dializa va avea ca rezultat eliminarea semnificativă a PREVYMIS din circulaţia sistemică.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AX18

Mecanism de acţiune

Letermovir inhibă complexul terminază ADN CMV care este necesar pentru scindarea şi recombinarea ADN-ului viral rezultat. Letermovir afectează procesul de formare a unor genomuri cu lungime corespunzătoare din punct de vedere al numărului de gene şi interferează cu maturizarea virionului.

Activitatea antivirală

Valoarea mediană a concentraţiei eficace 50% (CE_{50}) de letermovir împotriva unei colecţii de izolate clinice de CMV pe un model de cultură celulară infectată a fost de 2,1 nM (interval=0,7 nM până la 6,1 nM, n=74).

Rezistenţa virală

Pe culturi celulare
Genele UL51, UL56 şi UL89 ale CMV codifică subunităţile terminazei ADN CMV. În culturile celulare au fost confirmate tulpinile mutante CMV cu susceptibilitate redusă la letermovir. Valorile CE_{50} pentru tulpinile mutante CMV recombinant care au exprimat substituții asociate pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) şi pUL89 (N320H, D344E) au fost de 1,6 până la <10 ori mai mari decât cele înregistrate pentru virusul sălbatic de referinţă; este puțin probabil ca aceste substituții să fie semnificative clinic. Valorile CE_{50} pentru tulpinile mutante CMV recombinant care au exprimat substituție pUL51 A95V sau substituții pUL56 N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E,C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S şi R369T au fost de 10 până la 9300 ori mai mari decât cele înregistrate pentru virusul sălbatic de referinţă; unele dintre aceste substituții au fost observate la pacienți la care tratamentul profilactic a eșuat în cadrul studiilor clinice (vezi mai jos).

În cadrul studiilor clinice
În cadrul unui studiu clinic de fază 2b care a evaluat administrarea de letermovir în doze de 60, 120 sau 240 mg/zi sau placebo, pe o perioadă de până la 84 de zile, care a inclus 131 de pacienți cu TCSH, a fost efectuată analiza ADN secvenţială a unei regiuni selectate de pe gena UL56 (aminoacizii 231-369) pe probele obţinute de la 12 subiecţi cărora li s-a administrat letermovir, la care tratamentul profilactic a eșuat şi pentru care erau disponibile probe în vederea analizei. La un subiect (căruia i s-a administrat doza de 60 mg/zi) a fost depistată prezenţa unei variante genotipice (VG) rezistentă la letermovir (V236M).

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P001) s-a efectuat o analiză ADN secvenţială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL56 şi UL89 pe probele obţinute de la 40 de subiecţi din populația FAS (*full analysis set*, FAS), cărora li s-a administrat letermovir, care au prezentat eşec la tratamentul profilactic şi pentru care erau disponibile probe în vederea analizei. La doi subiecți s-a depistat prezența unor VG rezistente la letermovir, ambii cu substituții asociate pUL56. Unul dintre subiecți a prezentat substituția V236M iar celălalt subiect a prezentat substituția E237G. Un alt subiect, care a avut ADN CMV detectabil inițial (şi ca urmare nu a fost din populația FAS), a avut substituții pUL56, C325W şi R369T, detectate după oprirea administrării letermovir.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P040) s-a efectuat o analiză ADN secvenţială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL51, UL56 şi UL89 pe probele obţinute de la 32 de subiecţi (indiferent de grupul de tratament), care au prezentat eșec la tratamentul profilactic sau care au întrerupt precoce tratamentul, cu prezența viremiei CMV. Nu au fost detectate substituții asociate rezistenței la letermovir peste limita validată de testare de 5%.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P002) s-a efectuat o analiză ADN secvenţială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL51, UL56 şi UL89 pe probele obţinute de la 52 de subiecţi cărora li s-a administrat letermovir, care au prezentat boală indusă de CMV sau care au întrerupt precoce tratamentul, cu prezența viremiei CMV. Nu au fost detectate substituții asociate rezistenței la letermovir peste limita validată de testare de 5%.

Rezistenţă încrucişată

Este puțin probabilă apariţia rezistenţei încrucişate la medicamente cu mecanism de acțiune diferit. Letermovir este complet activ împotriva populaţiilor virale cu substituţii care conferă rezistenţă la

inhibitorii de polimerază ADN CMV (ganciclovir, cidofovir şi foscarnet). O serie de tulpini CMV recombinant cu substituţii ce conferă rezistenţă la letermovir a fost susceptibilă complet la cidofovir, foscarnet şi ganciclovir cu excepția unei tulpini recombinante cu substituția pUL56 E237G, care conferă o reducere a susceptibilității la ganciclovir de 2,1 ori față de virusul sălbatic.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul letermovir administrat intravenos în doze de până la 960 mg asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic riguros privind intervalul QT, de tip randomizat, cu doză unică, controlat cu placebo şi comparator activ (moxifloxacină 400 mg pe cale orală) cu protocol încrucişat şi 4 perioade, efectuat la 38 subiecţi sănătoşi. Letermovir nu prelungeşte într-o măsură semnificativă clinic intervalul QTc după administrarea intravenoasă a dozei de 960 mg, care determină concentraţii plasmatice de aproximativ 2 ori mai mari decât doza de 480 mg administrată intravenos.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH)

P001: Profilaxia până în săptămâna 14 (~100 zile) după TCSH
Pentru evaluarea profilaxiei cu letermovir ca strategie de prevenţie a infecţiei sau bolii cauzate de CMV, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P001) multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat TCSH alogen. Subiecţii au fost randomizaţi (2:1) pentru a li se administra fie letermovir în doză de 480 mg o dată pe zi, doza fiind ajustată la 240 mg în cazul asocierii cu ciclosporină, fie placebo. Randomizarea a fost stratificată pe centre de investigaţie clinică şi în funcţie de riscul de reactivare a CMV (crescut comparativ cu scăzut) la momentul înrolării în studiu. Tratamentul cu letermovir a fost iniţiat după TCSH (ziua 0-28 după TCSH) şi continuat până în săptămâna 14 după TCSH. Letermovir a fost administrat pe cale orală sau intravenoasă; doza de letermovir a fost aceeaşi, indiferent de calea de administrare. Subiecţii au fost monitorizaţi până în săptămâna 24 după TCSH pentru criteriile finale principale de evaluare a eficacității, cu prelungirea perioadei de urmărire până în săptămâna 48 după TCSH.

Subiecții au fost monitorizați pentru complexul ADN CMV săptămânal până în săptămâna 14 după TCSH şi apoi la fiecare două săptămâni până în săptămâna 24 după TCSH, cu inițierea tratamentului profilactic standard pentru ADN CMV atunci când viremia ADN CMV a fost considerată semnificativă clinic. Subiecții au continuat să fie monitorizați până în săptămâna 48 după TCSH.

Din totalul celor 565 de subiecţi incluşi în studiu, 373 de subiecţi au fost trataţi cu letermovir (dintre care 99 de subiecţi au fost trataţi cu cel puţin o doză intravenoasă) şi la 192 de subiecți s-a administrat placebo (dintre care la 48 de subiecţi s-a administrat cel puţin o doză intravenoasă). Intervalul de timp median până la iniţierea tratamentului cu letermovir a fost de 9 zile după operaţia de transplant. La o proporţie de 37% dintre subiecţi s-a realizat grefarea la momentul înrolării. Vârsta mediană a fost de 54 ani (interval: 18-78 ani); 56 (15%) dintre subiecți au avut 65 ani sau peste; 58% dintre participanţi erau de sex masculin; 82% erau caucazieni; 10% erau asiatici; 2% aparțineau rasei negre; şi 7% erau hispanici sau latino-americani. La momentul iniţial, 50% dintre subiecţi utilizau o schemă de tratament mieloablativ, 52% erau trataţi cu ciclosporină şi 42% erau trataţi cu tacrolimus. Motivele principale cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost leucemia mieloidă acută (38%), sindromul mieloblastic (15%) şi limfomul (13%). O proporţie de 12% dintre subiecţi erau pozitivi pentru ADN CMV la momentul înrolării.

La momentul iniţial, 31% dintre subiecţi prezentau risc înalt de reactivare, definit printr-unul sau mai multe din criteriile următoare: donator cu profil al antigenului leucocitar uman înrudit (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) (frate/soră) şi cu cel puţin o nepotrivire la nivelul unuia din următoarele trei locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B sau –DR, donator haploidentic; donator neînrudit cu cel puţin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele patru locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B, -C şi -DRB1; utilizarea de sânge prelevat din cordonul ombilical ca sursă de celule stem; utilizarea

de grefe celulare *ex vivo* cu depleţie a limfocitelor T; boală grefă-contra-gazdă (BGcG) cu severitate de grad 2, necesitând corticoterapie.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității
Criteriul final principal de evaluare a eficacității în infecția semnificativă clinic cu CMV, evaluat în studiul P001 a fost definit prin frecvenţa viremiei ADN CMV, justificând tratamentul profilactic (TP) anti-CMV sau prin apariţia infecţiei cu CMV la nivelul organului ţintă. A fost utilizată abordarea tratament nefinalizat = eşec (TN=E), conform căreia subiecţii care au întrerupt participarea la studiu înainte de săptămâna 24 după TCSH sau care au avut un rezultat lipsă în săptămâna 24 după TCSH au fost consideraţi pacienţi la care tratamentul a eşuat.
Letermovir a demonstrat eficacitate superioară faţă de placebo în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidenţiat în Tabelul 3. Diferenţa estimată între tratamente, de -23,5% a fost semnificativă statistic (valoare -p unilaterală <0,0001).

Tabelul 3: P001: Rezultate privind eficacitatea la pacienți la care s-a efectuat TCSH (abordare TN=E, populaţia FAS)

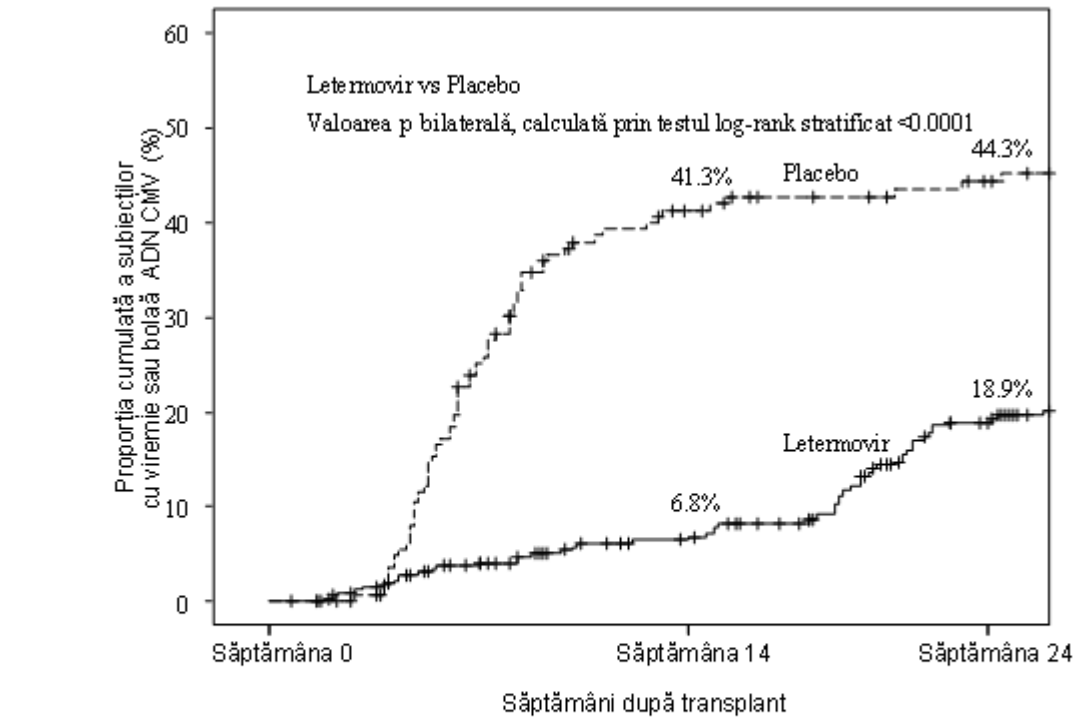
Parametru	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Criteriu final principal de evaluare a eficacității (Proporţia subiecţilor cu eşec la tratamentul profilactic până în săptămâna 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivele eşecului†		
Infecţie cu CMV semnificativă clinic	57 (17,5)	71 (41,8)
Viremie ADN CMV care justifică TP anti-CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Infecţie cu CMV la nivelul organului ţintă	5 (1,5)	3 (1,8)
Întreruperea participării la studiu înainte de săptămâna 24	56 (17,2)	27 (15,9)
Rezultat lipsă la vizita din săptămâna 24	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferenţa dintre tratamente ajustată în funcție de grup (Letermovir-Placebo)§		
Diferenţă (IÎ 95%)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Valoare p	<0,0001	

† Categoriile de eşec se exclud reciproc şi sunt bazate pe ierarhia categoriilor în ordinea prezentată.
§ IÎ 95% şi valoarea p pentru diferenţele între tratamente din punct de vedere al proporţiei pacienţilor cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcţie de grup, în care diferenţa a fost ponderată în funcţie de media armonică a dimensiunii eşantionului de pacienţi per braţ de tratament pentru fiecare grup (cu risc crescut sau scăzut). A fost utilizată o valoare p unilaterală ≤0,0249 pentru declararea semnificaţiei statistice.
FAS=*Full analysis set* (setul complet de analiză); populaţia FAS include subiecţii randomizaţi cărora li s-a administrat cel puţin o doză din medicamentul de studiu şi exclude subiecţii cu ADN CMV detectabil la momentul evaluării iniţiale. Strategia de abordare a valorilor lipsă: Abordare tratament nefinalizat=eşec (TN=E). În cadrul abordării TN=E, eşecul a fost definit prin totalitatea subiecţilor cu infecţie CMV semnificativă clinic sau care au întrerupt prematur participarea la studiu sau care au avut un rezultat lipsă până la intervalul de efectuare a vizitei din săptămâna 24.
N=numărul de subiecţi din fiecare grup de tratament.
n (%)=numărul (proporţia) de subiecţi din fiecare subcategorie.
Notă: Proporția subiecților cu viremie ADN CMV detectabilă în Ziua 1 care a dezvoltat infecție cu CMV semnificativă clinic în grupul în care s-a administrat letermovir a fost de 64,6% (31/48), comparativ cu 90,9% (20/22) în grupul în care s-a administrat placebo, până în săptămâna 24 după TCSH. Diferența estimată (IÎ 95% a diferenței) a fost de -26,1% (-45,9%, -6,3%), cu o valoare p nominală, unilaterală <0,0048.

Factorii asociaţi cu viremia ADN CMV apărută după săptămâna 14 după TCSH în rândul subiecţilor cărora li s-a administrat letermovir au inclus prezenţa riscului crescut de reactivare a CMV la

momentul inițial, prezența BGcG, utilizarea corticoterapiei, și statusul serologic CMV negativ al donatorului.

Figura 1: P001: Graficul Kaplan-Meier al intervalului de timp până la inițierea TP anti-CMV sau debutul infecției cu CMV la nivelul organului țintă până în săptămâna 24 după transplant la pacienții la care s-a efectuat TCSH (populația FAS)

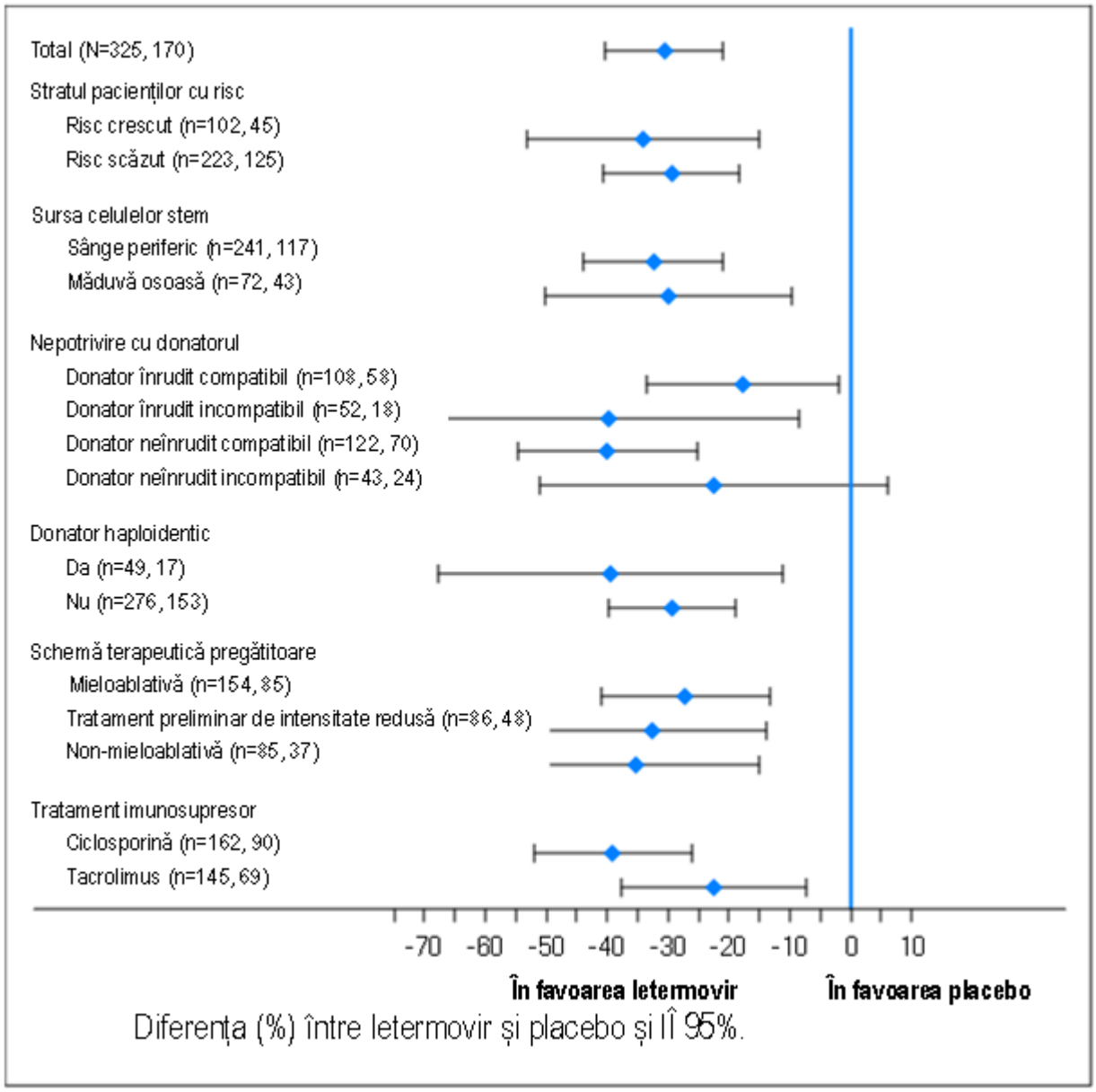


Număr de subiecți la risc			
Letermovir	325	270	212
Placebo	170	85	70

Nu au existat diferențe în ceea ce privește frecvența sau timpul până la grefare între grupul în care s-a administrat PREVYMIS și cel în care s-a administrat placebo.

Datele privind eficacitatea au fost considerabil în favoarea tratamentului cu letermovir, la toate subgrupurile de pacienți, inclusiv la cei cu risc scăzut și crescut de reactivare a infecției cu CMV, la cei la care s-au administrat scheme terapeutice pregătitoare și la cei la care s-au utilizat concomitent scheme terapeutice imunosupresoare (vezi Figura 2).

Figura 2: P001: Diagrama privind proporţia subiecţilor cărora li s-a iniţiat TP anti-CMV sau care prezintă infecţie cu CMV la nivelul organului ţintă până în săptămâna 24 după TCSH, pe grupurile selecţionate (abordare DCO, populaţia FAS)



TN=E, Abordare tratament nefinalizat=eşec. În cadrul abordării TN=E, subiecţii care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 24 după transplant sau care nu au avut un rezultat în săptămâna 24 după transplant, au fost consideraţi eşecuri.

P040: Profilaxia din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH
Eficacitatea extinderii profilaxiei cu letermovir din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH la pacienţii cu risc de infecţie tardivă şi boală indusă de CMV a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P040) multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo efectuat la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat TCSH alogen. Subiecţii eligibili care au finalizat profilaxia cu letermovir până la ~100 zile după TCSH au fost randomizaţi (2:1) pentru a li se administra letermovir sau placebo din săptămâna 14 până în săptămâna 28 după TCSH. Subiecţii au fost monitorizaţi până în săptămâna 28 după TCSH pentru criteriul final principal de evaluare a eficacităţii cu prelungirea perioadei de monitorizare în afara tratamentului până în săptămâna 48 după TCSH.

Din totalul celor 218 subiecţi trataţi, la 144 subiecţi s-a administrat letermovir şi la 74 subiecţi s-a administrat placebo. Vârsta mediană a fost de 55 ani (interval: 20 până la 74 ani); 62% erau bărbaţi; 79% erau caucazieni; 11% erau asiatici; 2% aparţineau rasei negre; şi 10% erau hispanici sau latino-americani. Motivele cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost leucemia

mieloidă acută (42%), leucemia limfocitară acută (15%) și sindromul mielodisplazic (11%).

La intrarea în studiu, toți subiecții prezentau factori de risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV, 64% având doi sau mai mulți factori de risc. Factorii de risc au inclus: donator HLA înrudit (frate/soră) cu cel puţin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele trei locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B sau –DR; donator haploidentic; donator neînrudit cu cel puţin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele patru locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B, -C şi -DRB1; utilizarea de sânge prelevat din cordonul ombilical ca sursă de celule stem; utilizarea de grefe celulare *ex vivo* cu depleţie a limfocitelor T; administrarea globulinei antitimocit; administrarea de alemtuzumab; administrarea prednisonului sistemic (sau echivalent) în doză de ≥1 mg/kg greutate corporală și zi.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității
Criteriul final principal de evaluare a eficacității evaluat în studiul P040 a fost incidența infecției semnificative clinic cu CMV până în săptămâna 28 după TCSH. Infecția semnificativ clinică cu CMV a fost definită fie ca apariția infecţiei cu CMV la nivelul organului ţintă, fie inițierea TP anti-CMV pe baza viremiei CMV documentate și a stării clinice a subiectului. A fost utilizată abordarea Eșecului Observat (EO), în care subiecții care au dezvoltat o infecție semnificativă clinic cu CMV sau au întrerupt prematur studiul cu prezența viremiei au fost considerați pacienţi la care tratamentul a eșuat.

Letermovir a demonstrat o eficacitate superioară față de placebo în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidenţiat în Tabelul 4. Diferenţa estimată între tratamente, de -16,1%, a fost semnificativă statistic (valoarea p unilaterală=0,0005). Eficacitatea a favorizat în mod constant administrarea letermovir în cadrul subgrupurilor bazate pe caracteristicile subiectului (vârstă, sex, rasă) și a factorilor de risc pentru infecție tardivă și boală indusă de CMV.

Tabelul 4: P040: Rezultate privind eficacitatea la pacienţii la care s-a efectuat TCSH cu risc de infecţie tardivă şi boală indusă de CMV (abordare EO, populaţia FAS)

Parametru	Letermovir (~200 zile letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 zile letermovir) (N=74) n (%)
Pacienţi la care tratamentul a eşuat*	**4 (2,8)**	**14 (18,9)**
Infecție cu CMV semnificativă clinic până în săptămâna 28†	2 (1,4)	13 (17,6)
Inițierea TP pe baza viremiei CMV documentate	1 (0,7)	11 (14,9)
Infecţie cu CMV la nivelul organului ţintă	1 (0,7)	2 (2,7)
Au întrerupt prematur studiul cu prezența viremiei CMV înainte de săptămâna 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Diferenţa dintre tratamente ajustată în funcție de grup (letermovir (~200 zile letermovir)-Placebo (~100 zile letermovir))‡		
Diferenţă (IÎ 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
Valoare p	0,0005	

* Categoriile de eşec se exclud reciproc şi sunt bazate pe ierarhia categoriilor în ordinea prezentată.

† Infecția cu CMV semnificativă clinic a fost definită ca infecţie cu CMV la nivelul organului ţintă (dovedită sau probabilă) sau inițierea TP pe baza viremiei CMV documentate și a stării clinice a subiectului.

‡ IÎ 95% şi valoarea p pentru diferenţele între tratamente din punct de vedere al proporţiei pacienţilor cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcţie de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienţi per braţ de tratament pentru fiecare grup (donator haploidentic da sau nu). A fost utilizată o valoare p unilaterală ≤0,0249 pentru declararea semnificaţiei statistice.

Strategia de abordare a valorilor lipsă: abordarea Eșecului Observat (EO). În cadrul abordării EO, eşecul a fost definit prin totalitatea subiecţilor care au dezvoltat infecţie cu CMV semnificativă clinic sau care au întrerupt prematur participarea la studiu cu prezența viremiei CMV din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH.

N=numărul de subiecţi din fiecare grup de tratament.

n (%)=numărul (proporţia) de subiecţi din fiecare subcategorie.

P002: Adulți CMV-seronegativi la care s-a efectuat transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-]

Pentru evaluarea profilaxiei cu letermovir ca strategie de prevenţie a bolii cauzate de CMV la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de non-inferioritate de fază 3 (P002) multicentric, dublu-orb, controlat cu comparator activ, efectuat la adulţi la care s-a efectuat transplant de rinichi cu risc crescut [D+/R-]. Subiecţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a li se administra fie letermovir, fie valganciclovir. Letermovir a fost administrat concomitent cu aciclovir. Valganciclovir a fost administrat concomitent cu un placebo pentru aciclovir. Randomizarea a fost stratificată prin administrarea sau neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilimfocitare puternic citolitice. Tratamentul cu letermovir sau valganciclovir a fost iniţiat între ziua 0 şi ziua 7 după transplantul de rinichi şi continuat până în săptămâna 28 (~200 zile) după transplant. Subiecţii au fost monitorizaţi până în săptămâna 52 după transplant.

Din totalul celor 589 subiecți tratați, la 292 subiecți s-a administrat letermovir și la 297 subiecți s-a

administrat valganciclovir. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval: 18 până la 82 ani); 72% erau bărbați; 84% erau caucazieni; 2% erau asiatici; 9% aparțineau rasei negre; 17% erau hispanici sau latino-americani; și 60% au primit un rinichi de la un donator decedat. Motivele principale cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost boala renală chistică congenitală (17%), hipertensiunea arterială (16%) și diabetul zaharat/nefropatia diabetică (14%).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității
Criteriul final principal de evaluare a eficacității evaluat în studiul P002 a fost fost incidența bolii induse de CMV (infecție cu CMV la nivelul organului țintă sau sindrom CMV, confirmate de un comitet de adjudecare independent) până în săptămâna 52 după transplant. A fost utilizată abordarea EO, în care subiecții care au întrerupt prematur participarea la studiu din orice motiv sau la care au lipsit date la momentul respectiv nu au fost considerați pacienţi la care tratamentul a eșuat.

Letermovir a demonstrat non-inferioritate față de valganciclovir în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidenţiat în Tabelul 5.

Tabelul 5: P002 Rezultate privind eficacitatea la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi (abordare EO, populația FAS)

Parametru	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Boală indusă de CMV* până în săptămâna 52	**30 (10,4)**	**35 (11,8)**
Diferența dintre tratamente ajustată în funcție de grup (Letermovir-Valganciclovir)† Diferență (IÎ 95%)	-1,4 (-6,5; 3,8)‡	

* cazuri de boală indusă de CMV, confirmate de un comitet de adjudecare independent.
† IÎ 95% pentru diferenţele între tratamente din punct de vedere al proporţiei pacienţilor cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcţie de grup, în care diferenţa a fost ponderată în funcţie de media armonică a dimensiunii eşantionului de pacienţi per braţ de tratament pentru fiecare grup (administrarea/neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilimfocitare puternic citolitice).
‡ Pe baza unei marje de non-inferioritate de 10%, letermovir este non-inferior față de valganciclovir.
Strategia de abordare a valorilor lipsă: abordarea Eșecului Observat (EO). În cadrul abordării EO, participanții care au întrerupt prematur participarea la studiu din orice motiv nu au fost considerați pacienţi la care tratamentul a eșuat.
Notă: Subiecților randomizați în grupul de tratament cu letermovir li s-a administrat aciclovir pentru profilaxia infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHS) și virusul varicelo-zosterian (VVZ). Subiecților randomizați în grupul de tratament cu valganciclovir li s-a administrat un placebo pentru aciclovir.
N=numărul de subiecţi din fiecare grup de tratament.
n (%)=numărul (proporţia) de subiecţi din fiecare subcategorie.

Eficacitatea a fost comparabilă în cadrul tuturor subgrupurilor, incluzând sexul, vârsta, rasa, regiunea și administrarea/neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilimfocitare puternic citolitice.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligaţia de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu PREVYMIS la una sau mai multe subgrupe de copii şi adolescenţi în profilaxia infecţiei cu virus citomegalic (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

La subiecţii sănătoşi, farmacocinetica letermovir a fost caracterizată ulterior administrării acestuia pe cale orală şi intravenoasă. Expunerea la letermovir a crescut mai mult decât proporţional cu doza, atât în cazul administrării orale, cât şi al celei intravenoase. Mecanismul de acțiune este reprezentat, probabil, de saturația/autoinhibarea OATP1B1/3. Farmacocinetica letermovir a fost, de asemenea, caracterizată după administrarea orală și intravenoasă la pacienți la care s-a efectuat TCSH (Tabelul 6) și după administrarea orală la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi (Tabelul 7).

Subiecţi sănătoşi
Valorile mediei geometrice a ASC şi C_{max} la starea de echilibru au fost de 71500 ng•oră/ml şi, respectiv, de 13000 ng/ml, în cazul administrării pe cale orală a unei doze de letermovir de 480 mg o dată pe zi.

Letermovir a atins starea de echilibru într-un interval de 9 până la 10 zile, cu o rată a acumulării de 1,2 pentru ASC şi de 1,0 pentru C_{max}.

Pacienții la care s-a efectuat TCSH
ASC pentru letermovir a fost estimată prin analize de farmacocinetică populaţională pe baza datelor din studiul P001 de fază 3 (vezi Tabelul 6). Diferenţele privind expunerea între schemele de tratament nu sunt relevante clinic; profilul de eficacitate a fost concordant pentru toate valorile de expunere observate în cadrul studiului P001.

Tabelul 6: Valorile ASC pentru letermovir (ng•oră/ml) la pacienţii la care s-a efectuat TCSH

Schemă de tratament	**Valoare mediană (Interval de predicţie 90%)***
480 mg administrare orală, fără ciclosporină	34400 (16900, 73700)
480 mg administrare intravenoasă, fără ciclosporină	100000 (65300, 148000)
240 mg administrare orală, concomitent cu ciclosporină	60800 (28700, 122000)
240 mg administrare intravenoasă, concomitent cu ciclosporină	70300 (46.200, 106000)
* Estimări post-hoc la nivelul populaţiei din cadrul analizei de farmacocinetică populaţională utilizând date din studiile de fază 3	

Pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi
ASC pentru letermovir a fost estimată prin analiză farmacocinetică populaţională pe baza datelor din studiul P002 de fază 3 (vezi Tabelul 7). Profilul de eficacitate a fost concordant pentru toate valorile de expunere observate în cadrul studiului P002.

Tabelul 7: Valorile ASC pentru letermovir (ng•oră/ml) la pacienţii la care s-a efectuat transplant de rinichi

Schemă de tratament	Valoare mediană (Interval de predicţie 90%)*
480 mg administrare orală, fără ciclosporină	62200 (28900, 145000)
240 mg administrare orală, concomitent cu ciclosporină	57700 (26900, 135000)
* Valorile mediene şi intervalele de predicție 90% se bazează pe simulări folosind modelul de farmacocinetică populațională cu variabilitate interindividuală din cadrul studiului de fază 3. Notă: Farmacocinetica letermovir nu a fost studiată după administrarea i.v. la pacienţii la care s-a efectuat transplant de rinichi; cu toate acestea, ASC proiectată după administrarea i.v. este similară cu modelul ASC prognozat după administrare i.v. la pacienții la care s-a efectuat TCSH (Tabelul 6).	

Absorbţie

Letermovir a fost absorbit rapid, valoarea mediană a timpului până la atingerea concentraţiei plasmatice maxime (T_{max}) situându-se între 1,5 şi 3 ore, iar ulterior concentraţia plasmatică a scăzut în manieră bifazică. La pacienții la care s-a efectuat TCSH, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 35% în cazul administrării orale a dozei de letermovir de 480 mg o dată pe zi, fără ciclosporină. Variabilitatea interindividuală a biodisponibilităţii a fost estimată ca fiind de aproximativ 37%. La pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 60% în cazul administrării orale a dozei de letermovir de 480 mg o dată pe zi, fără ciclosporină.

Efectul ciclosporinei
La pacienții la care s-a efectuat TCSH, administrarea concomitentă de ciclosporină a determinat creşterea concentraţiilor plasmatice de letermovir, ca urmare a inhibării OATP1B. La pacienți, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 85% în cazul administrării orale a unei doze de letermovir de 240 mg o dată pe zi, concomitent cu ciclosporină.
În cazul în care se administrează letermovir concomitent cu ciclosporină, doza recomandată de letermovir este 240 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Efectul alimentelor
La subiecții sănătoşi, administrarea orală a unei doze unice de 480 mg împreună cu o masă standard bogată în lipide şi hipercalorică nu a avut niciun efect asupra valorii totale de expunere (ASC) şi a avut drept rezultat o creştere de aproximativ 30% a concentraţiei plasmatice maxime (C_{max}) de letermovir. Letermovir poate fi administrat oral cu sau fără alimente, aşa cum s-a utilizat şi în studiile clinice (vezi pct. 4.2).

Distribuţie

Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională, valoarea medie a volumului de distribuţie la starea de echilibru este estimată la 45,5 l după administrarea pe cale intravenoasă la pacienții la care s-a efectuat TCSH.

In vitro, letermovir se leagă în proporţie mare (98,2%) de proteinele plasmatice umane, independent de intervalul de concentrații plasmatice (de la 3 la 100 mg/l) evaluat. La concentrații plasmatice mai mici s-a observat o anumită saturație. Coeficientul de partiţie sânge/plasmă al letermovir este 0,56 şi este independent de intervalul concentraţiilor plasmatice (0,1 - 10 mg/l) evaluat *in vitro*.

În studiile preclinice privind distribuţia letermovir la nivelul organelor şi ţesuturilor, cele mai mari concentraţii de letermovir au fost observate la nivelul tractului gastrointestinal, canalului biliar şi al ficatului, iar cele mai scăzute concentraţii, la nivelul creierului.

Metabolizare

Componenta predominantă de la nivel plasmatic rezultată în urma metabolizării letermovir este reprezentată de medicamentul nemodificat (96,6%). Nu au fost detectați metaboliți de importanță majoră la nivel plasmatic. Letermovir este parțial eliminat prin glucuronoconjugare mediată de UGT1A1/1A3.

Eliminare

Valoarea medie aparentă a timpului final de înjumătățire plasmatică pentru letermovir este de aproximativ 12 ore în cazul administrării intravenoase a dozei de 480 mg de letermovir la subiecții sănătoși. Căile principale de eliminare a letermovirului sunt excreția biliară și, de asemenea, glucuronoconjugarea directă. Procesul implică transportorii de captare hepatocitari OATP1B1 și OATP1B3, urmând glucuronoconjugarea catalizată de UGT1A1/3.

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, clearance-ul aparent (Cl) al letermovirului la starea de echilibru este estimat la 4,84 l/oră după administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de letermovir de 480 mg la pacienții la care s-a efectuat TCSH. Variabilitatea interindividuală a Cl a fost estimată ca fiind de aproximativ 24,6%.

Excreție

După administrarea orală de letermovir marcat radioactiv, componenta marcată radioactiv a fost recuperată în proporție de 93,3% din materiile fecale. În cea mai mare parte, letermovir a fost excretat pe cale biliară, sub formă nemodificată, doar o cantitate minoră (6% din doza administrată) fiind prezentă în materiile fecale sub forma metabolitului acil-glucuroconjugat al substanței active. Acil-glucuronoconjugatul este instabil în materiile fecale. Cantitatea de letermovir excretată pe cale urinară a fost neglijabilă (<2% din doză).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică
Valoarea ASC pentru letermovir nelegat de proteine a fost de aproximativ 81% și de 4 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasă Child-Pugh B [CP-B], scor 7-9) și, respectiv, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C [CP-C], scor 10-15), comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările valorilor de expunere la letermovir în cazul subiecților cu insuficiență hepatică moderată nu sunt relevante clinic.

Sunt anticipate creșteri pronunțate ale expunerilor la letermovir în formă nelegată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală
Studiu clinic în cadrul unei populații cu insuficiență renală
Valoarea ASC pentru letermovir nelegat de proteine a fost de aproximativ 115 și 81% mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată (RFGe de la 31 până la 56,8 ml/min/1,73 m^2) și, respectiv, severă (RFGe de la 11,9 până la 28,1 ml/min/1,73m^2), comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările valorilor de expunere la letermovir ca urmare a insuficienței renale moderate sau severe nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Subiecții cu BRST nu au fost incluși în studii.

După transplant de rinichi (P002)
Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, ASC pentru letermovir a fost cu aproximativ 12%, 27% și 35% mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr mai mare sau egal cu 60 până la mai puțin de 90 ml/min), moderată (ClCr mai mare sau egal cu 30 până la mai puțin de 60 ml/min) și, respectiv, severă (ClCr mai mare sau egal cu 15 până la mai puțin de 30 ml/min), comparativ cu subiecții cu ClCr mai mare sau egal cu 90 ml/min. Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Greutatea corporală
Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională la subiecți sănătoși, se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 18,7% mai mică la subiecţii cu greutatea corporală cuprinsă între 80 şi 100 kg, comparativ cu subiecţii a căror greutate corporală este de 67 kg. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale la pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi (P002), se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 26% mai mică la subiecții cu o greutate corporală mai mare de 80 kg, comparativ cu subiecții a căror greutate corporală este mai mică sau egală cu 80 kg. Aceste diferenţe nu sunt considerate relevante clinic.

Rasa
Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională la subiecți sănătoși, se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 33,2% mai mare la subiecţii asiatici, comparativ cu cei caucazieni. Această diferenţă nu este considerată relevantă clinic.

Sex
Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională, nu există nicio diferenţă în ceea ce priveşte farmacocinetica letermovir între subiecţii de sex feminin, comparativ cu cei de sex masculin.

Vârstnici
Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională, vârsta nu are niciun efect asupra farmacocineticii letermovir. Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcţie de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Profilul general de toxicitate

Toxicitatea testiculară ireversibilă a fost observată numai la şobolan la expuneri sistemice (ASC) ≥3 ori mai mari decât expunerile la om în urma administrării dozei recomandate la om (DRO). Acest tip de toxicitate s-a manifestat prin degenerescenţa tubilor seminiferi şi oligospermie şi reziduuri celulare în canalele epididimare, asociate cu scăderea masei testiculelor şi a canalelor epididimare. Nu s-a observat toxicitate testiculară la şobolan la expuneri (ASC) similare cu cele ale expunerilor la om în urma administrării DRO. Toxicitatea testiculară nu a fost observată la şoareci şi maimuţe la administrarea dozelor maxime testate, la expuneri de până la 4 ori şi, respectiv, 2 ori mai mari decât expunerile la om în urma administrării DRO. Nu se cunoaşte relevanţa acestui aspect la om.

Este cunoscut faptul că hidroxipropilbetadex poate cauza vacuolizarea renală la şobolan atunci când este administrat în doze mai mari de 50 mg/kg şi zi. Vacuolizarea a fost observată la nivel renal în cazul şobolanilor la care s-a administrat intravenos letermovir în forma farmaceutică care conține excipientul hidroxipropilbetadex din familia ciclodextrinelor, în doză de 1500 mg/kg şi zi.

Carcinogeneza

Un studiu de carcinogenitate cu administrare orală cu durata de 6 luni, efectuat la şoareci transgenici RasH2 (Tg.RasH2), nu a evidențiat nicio dovadă de tumorigeneză relevantă pentru om până la cele mai mari doze testate, 150 mg/kg și zi și 300 mg/kg și zi la masculi și, respectiv, femele.

Mutageneza

Letermovir nu a evidenţiat genotoxicitate la evaluarea printr-o serie de teste *in vitro* sau *in vivo*, inclusiv teste de mutagenitate microbiană, pentru aberaţii cromozomiale pe celule ovariene de hamster chinezesc şi în cadrul unui studiu *in vivo* al micronucleelor la şoarece.

Reproducere

Fertilitatea
În cadrul studiilor privind fertilitatea şi fazele incipiente de dezvoltare embrionară la şobolan nu au fost observate efecte ale letermovir asupra fertilităţii la femele. La şobolanii masculi s-a observat o

scădere a concentraţiei spermei, reducerea motilităţii spermatozoizilor şi scăderea fertilităţii la expuneri sistemice ≥ de 3 ori faţă de ASC atinse la om în urma administrării DRO (vezi Profilul general de toxicitate).

La maimuţe mature la care s-a administrat letermovir, nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea testiculară conform evaluării histopatologice, măsurării dimensiunilor testiculelor, analizei concentrațiilor de hormoni din sânge (hormonul de stimulare foliculară, inhibina B şi testosteronul) şi evaluării spermei (numărul, motilitatea şi morfologia spermatozoizilor) la expuneri sistemice de aproximativ 2 ori mai mari decât ASC la om în urma administrării DRO.

Dezvoltare

La şobolani, toxicitatea maternă (incluzând reducerea creşterii ponderale) a fost observată la doze de 250 mg/kg şi zi (de aproximativ 11 ori mai mari decât ASC la administrarea DRO); la pui s-a observat scăderea greutăţii fetusului, asociată cu întârzierea procesului de osificare, fetuşi uşor edematoşi şi o incidenţă crescută a cazurilor de cordon ombilical scurt şi de variaţii şi malformaţii la nivelul vertebrelor, coastelor şi pelvisului. Nu au fost observate efecte asupra femelei gestante sau asupra dezvoltării puilor la doza de 50 mg/kg şi zi (de aproximativ 2,5 ori mai mare decât ASC la administrarea DRO).
La iepuri, toxicitatea maternă (incluzând decese şi avorturi) a fost observată la administrarea unor doze de 225 mg/kg şi zi (de aproximativ 2 ori mai mari decât ASC în urma administrării DRO); la pui s-a observat o creştere a incidenţei malformaţiilor şi variaţiilor la nivelul vertebrelor şi coastelor.
În studiul privind dezvoltarea pre- şi postnatală, letermovir a fost administrat oral la femele de şobolan gestante. Nu au fost identificate efecte toxice asupra dezvoltării până la doza maximă testată (de 2 ori mai mare decât ASC în urma administrării DRO).

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Povidonă 25 (E1201)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stereat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roşu de fer (doar la comprimatele de 480 mg) (E172)
Ceară carnauba (E903)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutii a câte 28x1 comprimate în blistere din poliamidă/aluminiu/PVC-aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/17/1245/001
EU/1/17/1245/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 8 ianuarie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă
PREVYMIS 480 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

PREVYMIS 240 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Fiecare flacon conţine letermovir 240 mg (12 ml per flacon).
Fiecare ml conţine letermovir 20 mg.

PREVYMIS 480 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Fiecare flacon conţine letermovir 480 mg (24 ml per flacon).
Fiecare ml conţine letermovir 20 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 23 mg (1 mmol) per flacon de 240 mg.
Acest medicament conține sodiu 46 mg (2 mmoli) per flacon de 480 mg.

Fiecare doză de 240 mg (12 ml per flacon) din acest medicament conține hidroxipropilbetadex (ciclodextrină) 1800 mg.
Fiecare doză de 480 mg (24 ml per flacon) din acest medicament conține hidroxipropilbetadex (ciclodextrină) 3600 mg.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril)
Lichid limpede, incolor
pH între 7 şi 8

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

PREVYMIS este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) şi al bolii induse de virusul citomegalic la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

PREVYMIS este indicat în tratamentul profilactic al bolii induse de CMV la adulții CMV-seronegativi la care s-a efectuat un transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-].

Trebuie acordată atenţie deosebită recomandarilor oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antivirale.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu PREVYMIS trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienților la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoetice hematopoetice sau transplant de rinichi.

Doze

PREVYMIS este disponibil şi pentru administrare pe cale orală (comprimate filmate de 240 mg şi de 480 mg).

Cele două forme farmaceutice ale PREVYMIS, comprimate filmate şi concentrat pentru soluţie perfuzabilă, pot fi utilizate în mod alternativ, conform deciziei medicului, fără a fi necesară ajustarea dozei.

Doza recomandată de PREVYMIS este de 480 mg, o dată pe zi.

TCSH
Tratamentul cu PREVYMIS trebuie început după TCSH. Tratamentul cu PREVYMIS poate fi iniţiat în ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 28 zile după TCSH. Tratamentul cu PREVYMIS poate fi iniţiat înainte sau după grefare. Tratamentul profilactic cu PREVYMIS trebuie continuat pe durata a 100 zile după TCSH.

Profilaxia prelungită cu PREVYMIS mai mult de 100 zile după TCSH poate fi benefică la unii pacienți cu risc crescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV (vezi pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea administrării PREVYMIS pentru mai mult de 200 zile nu au fost studiate în studii clinice.

Transplant de rinichi
Tratamentul cu PREVYMIS trebuie început în ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 7 zile după transplantul de rinichi și trebuie continuat pe durata a 200 zile după transplant.

Ajustarea dozei
În cazul în care PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină, doza de PREVYMIS trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi (vezi pct. 4.5 şi 5.2).
- Dacă administrarea ciclosporinei este iniţiată după începerea tratamentului cu PREVYMIS, următoarea doză de PREVYMIS trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu PREVYMIS, doza următoare de PREVYMIS trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS.

Doze omise
În cazul omiterii unei doze, aceasta trebuie administrată pacientului cât mai curând posibil. Dacă este momentul administrării următoarei doze, se renunţă la doza omisă şi se urmează schema obișnuită de administrare. Nu trebuie administrată o doză dublă sau o doză mai mare decât cea recomandată.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în funcţie de vârstă (vezi pct. 5.1 şi 5.2)

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în cazurile de insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child-Pugh A) până la moderată (Clasa Child-Pugh B). PREVYMIS nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă hepatică asociată cu insuficienţă renală
PREVYMIS nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală
Nu este recomandată ajustarea dozei de PREVYMIS la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea şi siguranţa nu au fost demonstrate la pacienţii cu BRST.

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine hidroxipropilbetadex. Se preconizează că expunerea clinică la hidroxipropilbetadex, în cazul administrării intravenoase de letermovir, va fi de aproximativ 3600 mg/zi, pentru o doză de letermovir de 480 mg. Nu au fost înregistrate cazuri de afectare renală cauzată de hidroxipropilbetadex în cadrul studiilor efectuate la om cu letermovir administrat pe cale intravenoasă, pe o perioadă de tratament până la 47 zile. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă (valoarea clearance-ului creatininei sub 50 ml/min) cărora li s-a administrat PREVYMIS, s-ar putea produce o acumulare plasmatică de hidroxipropilbetadex (vezi pct. 5.3). Valorile serice ale creatininei trebuie atent monitorizate la această categorie de pacienţi.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea PREVYMIS la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă.

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă necesită diluare (vezi pct. 6.6) înainte de administrare.

Soluția diluată PREVYMIS trebuie administrată printr-un filtru în linie din polietersulfonă (PES), steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni. A nu se administra soluția diluată printr-un alt filtru decât un filtru în linie PES, steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni.

PREVYMIS trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă. PREVYMIS nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

După diluare, PREVYMIS trebuie administrat în perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central sau periferic pe parcursul unei perioade de aproximativ 60 minute. Trebuie administrat întregul conţinut al pungii de perfuzie intravenoasă.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Administrare concomitentă cu pimozidă (vezi pct. 4.4 şi 4.5).
Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot (vezi pct. 4.4 şi 4.5).
Administrare concomitentă cu sunătoare *(Hypericum perforatum)* (vezi pct. 4.5).
Atunci când letermovir este administrat concomitent cu ciclosporina:
Este contraindicată administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastină (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Monitorizarea ADN CMV la pacienții la care s-a efectuat TCSH

În cadrul unui studiu de fază 3 (P001), siguranța și eficacitatea letermovir la pacienții la care s-a efectuat TCSH cu rezultat negativ la testarea ADN CMV au fost stabilite înainte de inițierea

tratamentului profilactic. Viremia ADN CMV a fost monitorizată săptămânal până în săptămâna 14 după transplant şi apoi la fiecare două săptămâni până în săptămâna 24 după transplant. În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă şi s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)). La pacienţii la care a fost inițiat tratamentul profilactic cu letermovir şi la care testul inițial ADN CMV a fost ulterior pozitiv, tratamentul profilactic poate fi continuat atunci când criteriile PET nu sunt îndeplinite (vezi pct. 5.1).

Riscul de reacţii adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacţiunilor cu alte medicamente

Utilizarea PREVYMIS concomitent cu anumite medicamente poate genera interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:

- posibile reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
- scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Consultaţi Tabelul 1 pentru măsuri de prevenire sau abordare a acestor interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, inclusiv pentru recomandări privind dozele (vezi pct. 4.3 şi 4.5).

Interacțiuni medicamentoase

PREVYMIS trebuie utilizat cu prudenţă concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A şi al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil şi chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă şi/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent (vezi pct. 4.5).
În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după inițierea și după oprirea tratamentului cu letermovir (vezi pct. 4.5), precum și după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate (vezi pct. 4.5). Ca urmare, pentru voriconazol, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (*therapeutic drug monitoring* - TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia.

Letermovir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine (vezi pct. 4.5 și Tabelul 1).

Administrarea printr-un filtru în linie PES, steril, de 0,2 sau 0,22 microni

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă poate conţine câteva particule de medicament mici translucide sau albe. Administrarea soluției diluate PREVYMIS necesită întotdeauna utilizarea unui filtru în linie PES, steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni, indiferent dacă aceste particule de medicament sunt vizibile în flacon sau în soluția diluată (vezi pct. 4.2 şi 6.6).

Excipienţi

Sodiu

Acest medicament conţine 23 mg (sau 1 mmol) sodiu per flacon de 240 mg, echivalent cu 1,15% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

Acest medicament conţine 46 mg (sau 2 mmoli) sodiu per flacon de 480 mg, echivalent cu 2,30% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

Ciclodextrină

Acest medicament conține 1800 mg hidroxipropilbetadex (ciclodextrină) per flacon de 12 ml (doza de 240 mg).

Acest medicament conține 3600 mg hidroxipropilbetadex (ciclodextrină) per flacon de 24 ml (doza de 480 mg)

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Informații generale cu privire la diferențele de expunere la letermovir între schemele terapeutice diferite de administrare a dozelor

- Expunerea plasmatică estimată la letermovir este diferită în funcție de schema terapeutică de administrare a dozelor utilizată (vezi tabelul de la pct. 5.2). Prin urmare, consecințele clinice ale interacțiunilor medicamentoase pentru letermovir vor depinde de schema terapeutică de administrare a dozelor de letermovir utilizată și de faptul dacă letermovir este sau nu administrat concomitent cu ciclosporină.
- Administrarea ciclosporinei concomitent cu letermovir poate determina efecte marcate sau suplimentare asupra medicamentelor administrate concomitent, comparativ cu administrarea letermovirului în monoterapie (vezi Tabelul 1).

Efectul altor medicamente asupra letermovir

In vivo, căile principale de eliminare a letermovirului sunt excreția biliară și glucuronoconjugarea. Importanța relativă a acestor căi de eliminare nu este cunoscută. Ambele căi de eliminare implică absorbția activă în hepatocit de către transportorii de captare hepatocitari OATP1B1/3. După absorbție, glucuronoconjugarea letermovirului este mediată de UGT1A1 și 3. Letermovir pare să fie supus efluxului mediat de gp-P și BCRP la nivelul ficatului și a intestinului (vezi pct. 5.2).

Inductori ai enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor sau ai transportorilor

Administrarea PREVYMIS (asociat sau nu cu ciclosporină) concomitent cu inductori moderați și puternici ai transportorilor (de exemplu gp-P) și/sau ai enzimelor (de exemplu UGT) nu este recomandată, deoarece poate determina expunerea la concentrații subterapeutice de letermovir (vezi Tabelul 1).
-Exemplele de inductori puternici includ rifampicină, fenitoină, carbamazepină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), rifabutină și fenobarbital.
-Exemplele de inductori moderați includ tioridazină, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz și etravirină.

Administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat inițial o creștere a concentrațiilor plasmatice de letermovir (din cauza inhibării OATP1B1/3 și/sau gp-P) care nu este relevantă clinic, urmată de o scădere relevantă clinic a concentrațiior plasmatice de letermovir (din cauza inducției gp-P/UGT) la continuarea administrării concomitente cu rifampicina (vezi Tabelul 1).

Efecte suplimentare ale altor medicamente asupra letermovirului, atunci când acesta este administrat concomitent cu ciclosporina

Inhibitori ai OATP1B1 sau 3
Administrarea PREVYMIS concomitent cu medicamente care sunt inhibitori ai proteinelor transportoare OATP1B1/3 poate să ducă la creşteri ale concentraţiilor plasmatice de letermovir. Dacă PREVYMIS este administrat concomitent cu o ciclosporină (un inhibitor potent al OATP1B1/3), doza

recomandată de PREVYMIS este 240 mg, o dată pe zi (vezi Tabelul 1 şi pct. 4.2 şi 5.2). Se recomandă precauție în cazul în care alți inhibitori ai OATP1B1/3 sunt utilizați concomitent cu tratamentul cu letermovir administrat împreună cu ciclosporină.
-Exemplele de inhibitori ai OATP1B1 includ gemfibrozil, eritromicină, claritromicină şi câțiva inhibitori de protează (atazanavir, simeprevir).

Inhibitori ai gp-P/BCRP
Rezultatele testelor *in vitro* indică faptul că letermovirul este un substrat al gp-P/BCRP. Modificările concentraţiilor plasmatice ale letermovir ca urmare a inhibării gp-P/BCRP de itraconazol nu au fost relevante clinic.

Efectul letermovir asupra altor medicamente

Medicamente eliminate în principal prin metabolizare sau influențate de transportul activ
In vivo, letermovir este în general un inductor al enzimelor şi transportorilor. Cu excepția cazului în care o anumită enzimă sau un anumit transportor sunt şi inhibați, poate fi anticipată apariția inducerii (vezi mai jos). Prin urmare, letermovir poate determina o scădere a expunerii plasmatice şi, posibil, reducerea eficacității medicamentelor administrate concomitent, care sunt în principal eliminate prin intermediul metabolizării enzimatice sau transportului activ.

Magnitudinea efectului de inducere depinde de calea de administrarea a letermovirului şi de administrarea concomitentă cu ciclosporina.
Efectul complet de inducere poate să apară după 10-14 zile de tratament cu letermovir. Timpul necesar unui anumit medicament pentru a ajunge la starea de echilibru va influența, de asemenea, timpul necesar pentru a influența complet concentrațiile plasmatice.

In vitro, letermovir este un inhibitor al enzimelor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 şi OAT3, la concentrații plasmatice relevante *in vivo*. *In vivo,* sunt disponibile studii care investighează efectul net asupra CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3, suplimentar enzimei CYP2C19. *In vivo,* efectul net asupra celorlalte enzime şi transportori enumerați nu este cunoscut. Informații detaliate sunt prezentate mai jos.
Nu se cunoaşte dacă letermovir poate influența expunerea la piperacilină/tazobactam, amfotericină B şi micafungină. Interacțiunea potențială dintre letermovir şi aceste medicamente nu a fost investigată. Există un risc teoretic de expunere redusă, ca urmare a inducerii, dar, în prezent, magnitudinea efectului şi respectiv, relevanța clinică nu sunt cunoscute.

Medicamente metabolizate de CYP3A
In vivo, letermovir este un inhibitor moderat al CYP3A. Administrarea PREVYMIS concomitent cu midazolam (un substrat al CYP3A) administrat pe cale orală determină creşterea de 2-3 ori a concentraţiilor plasmatice de midazolam. Administrarea concomitentă a PREVYMIS poate genera creşteri relevante clinic ale concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent şi care sunt substraturi ale CYP3A (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).
-Exemplele de astfel de medicamente includ anumite medicamente imunosupresoare (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus), inhibitori de HMG-CoA reductază şi amiodaronă (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă cu pimozidă şi alcalozi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Magnitudinea efectului de inducere a CYP3A depinde de calea de administrare a letermovirului şi de administrarea concomitentă cu ciclosporina.
Din cauza inhibării dependente de timp şi a inducerii simultane, este posibil ca efectul inhibitor enzimatic net să nu poată fi atins decât după 10-14 zile. Timpul necesar unui anumit medicament administrat concomitent pentru atingerea stării de echilibru va influența, de asemenea, timpul necesar atingerii concentrațiilor plasmatice care să determine efectul terapeutic maxim. Efectul inhibitor va dispărea după 10-14 zile de la terminarea tratamentului. Dacă monitorizarea este luată în considerare, aceasta este recomandată în primele 2 săptămâni după inițierea şi oprirea tratamentului cu letermovir (vezi pct. 4.4), precum şi după schimbarea modului de administrare a letermovir.

Medicamente transportate de către OATP1B1/3
Letermovir este un inhibitor al transportorilor OATP1B1/3. Administrarea PREVYMIS poate genera o creştere relevantă clinic a concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent şi care sunt substraturi ale OATP1B1/3.
-Exemplele de astfel de medicamente includ inhibitori de HMG-CoA reductază, fexofenadină, repaglinidă şi gliburidă (vezi Tabelul 1). Comparând schemele terapeutice de administrare a dozelor de letermovir utilizat fără ciclosporină, efectul este mai pronunţat după administrarea intravenoasă decât după administrarea orală a letermovirului.
Este posibil ca magnitudinea inhibării OATP1B1/3, cu efect asupra medicamentelor administrate concomitent, să fie mai mare atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină (un inhibitor potent al OATP1B1/3). Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul în care schema de administrare a dozelor de letermovir este modificată în timpul tratamentului concomitent cu un substrat al OATP1B1/3.

Medicamente metabolizate de CYP2C9 şi/sau CYP2C19
Administrarea PREVYMIS concomitent cu voriconazol (un substrat al CYP2C19) determină scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice de voriconazol, indicând faptul că letermovir este un inductor al CYP2C19. Este posibil ca CYP2C9 să fie, de asemenea, indus. Letermovirul are potenţialul de a reduce expunerea la substraturile CYP2C9 şi/sau CYP2C19 şi, posibil, să determine concentraţii plasmatice mai mici decât cele terapeutice.
-Exemplele de astfel de medicamente includ warfarină, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidină, tolbutamidă (vezi Tabelul 1).
Se preconizează ca efectul să fie mai puţin pronunţat atunci când letermovir este administrat pe cale orală, fără ciclosporină, decât în cazul în care letermovir este administrat pe cale intravenoasă cu sau fără ciclosporină, sau letermovir este administrat pe cale orală concomitent cu ciclosporină. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când schema terapeutică de administrare a dozelor de letermovir este schimbată în timpul tratamentului concomitent cu un substrat CYP2C9 sau CYP2C19. De asemenea, a se vedea, mai sus, informaţiile generale privind efectul inductor, referitoare la evoluţia în timp a interacţiunii.

Medicamente metabolizate de CYP2C8
In vitro, letermovir inhibă CYP2C8, dar datorită potenţialului său inductor poate de asemenea să şi inducă CYP2C8. *In vivo*, efectul net nu este cunoscut.
-Un exemplu de astfel de medicament, eliminat în principal de către CYP2C8 este reprezentat de repaglinidă (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă de repaglinidă şi letermovir utilizat cu sau fără ciclosporină nu este recomandată.

Medicamente transportate de către gp-P la nivelul intestinului
Letermovir este un inductor al gp-P intestinale. Administrarea PREVYMIS poate determina scăderi semnificative clinic ale concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt transportate în mod semnificativ de către gp-P la nivel intestinal, cum sunt dabigatran şi sofosbuvir.

Medicamente metabolizate de către CYP2B6, UGT1A1 sau transportate de către BCRP sau OATP2B1
In vivo, letermovirul este, în general, un inductor, dar, *in vitro* s-a observat că are şi efect inhibitor asupra CYP2B6, UGT1A1, BCRP şi OATP2B1. *In vivo*, efectul net nu este cunoscut. Prin urmare, concentraţiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori, pot creşte sau scădea atunci când sunt administrate concomitent cu letermovir. Monitorizarea suplimentară poate fi recomandată; consultaţi informaţiile de prescriere pentru astfel de medicamente.
-Exemplele de medicamente care sunt metabolizate de către CYP2B6 includ bupropionă.
-Exemplele de medicamente care sunt metabolizate de către UGT1A1 includ raltegravir şi dolutegravir.
-Exemplele de medicamente care sunt transportate de către BCRP includ rosuvastatină şi sulfasalazină.
-Un exemplu de medicament transportat de către OATP2B1 este celiprolol.

Medicamente transportate de către transportorul renal OAT3
Datele *in vitro* indică faptul că letermovir este un inhibitor al OAT3; prin urmare, *in vivo,* letermovir poate fi un inhibitor al OAT3. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de către OAT3 pot fi crescute.
-Exemplele de medicamente care sunt transportate de către OAT3 includ ciprofloxacină, tenofovir, imipenem, și cilastatină.

Informații generale

În cazul în care, din cauza tratamentului cu PREVYMIS, sunt efectuate ajustări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent, dozele respective trebuie reajustate după încheierea tratamentului cu PREVYMIS. De asemenea, la schimbarea căii de administrare sau a medicamentului imunosupresor administrat concomitent poate fi necesară o ajustare a dozei.

Tabelul 1 conţine o listă a interacţiunilor medicamentoase stabilite sau posibil semnificative clinic. Interacţiunile medicamentoase descrise sunt bazate pe studiile realizate cu PREVYMIS sau sunt interacţiuni medicamentoase estimate ca posibile în cazul utilizării PREVYMIS (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.1 şi 5.2).

Tabelul 1: Interacţiuni şi recomandări privind doza administrată în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente. Trebuie luat în considerare faptul că tabelul nu este exhaustiv, dar oferă exemple de interacțiuni relevante clinic. A se vedea, de asemenea, mai sus, textul general privind interacțiunile medicament-medicament (DDI – drug-drug interactions).*

Dacă nu este specificat altfel, studile de interacțiune au fost efectuate cu letermovir administrat pe cale orală, fără ciclosporină. Vă rugăm să luați în considerare faptul că potențialul de interacțiune și consecințele clinice pot fi diferite atunci când letermovir este administrat oral sau intravenos, sau dacă este administrat concomitent cu ciclosporină. Recomandarea privind administrarea concomitentă trebuie reevaluată dacă este modificată calea de administrare sau este schimbat medicamentul imunosupresor administrat concomitent.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice† Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Antibiotice		
nafcilină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Nafcilina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu nafcilină.
Antifungice		

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
fluconazol (400 mg doză unică)/letermovir (480 mg doză unică)	↔ fluconazol ASC 1,03 (0,99, 1,08) C_{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovir ASC 1,11 (1,01, 1,23) Cmax 1,06 (0,93, 1,21) Interacțiunea la starea de echilibru nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Nu este necesară ajustarea dozei.
itraconazol (200 mg administrat oral o dată pe zi)/letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↔ itraconazol ASC 0,76 (0,71, 0,81) C_{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir ASC 1,33 (1,17, 1,51) C_{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Nu este necesară ajustarea dozei.
posaconazol[‡] (300 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↔ posaconazol ASC 0,98 (0,82, 1,17) C_{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Nu este necesară ajustarea dozei.
voriconazol[‡] (200 mg administrat de 2 ori pe zi)/ letermovir (480 mg zilnic)	↓ voriconazol ASC 0,56 (0,51, 0,62) C_{max} 0,61 (0,53, 0,71) (inducere a CYP2C9/19)	În cazul în care este necesară administrarea concomitentă, este recomandată monitorizarea atentă (TDM) a efectului terapeutic al voriconazolului în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir , cât şi după schimbarea căii de administrare a letermovir sau a medicamentelor imunosupresoare utilizate concomitent.
Antimicobacteriene		
rifabutină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Rifabutina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu rifabutină.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
rifampicină		Administrarea de doze repetate de rifampicină poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu rifampicină.
(600 mg doză unică administrată oral)/letermovir (480 mg doză unică administrată oral)	↔letermovir ASC 2,03 (1,84, 2,26) C_{max} 1,59 (1,46, 1,74) C_{24} 2,01 (1,59, 2,54) (inhibare a OATP1B1/3 și/sau gp-P)	
(600 mg doză unică administrată intravenos)/letermovir (480 mg doză unică administrată oral)	↔letermovir ASC 1,58 (1,38, 1,81) C_{max} 1,37 (1,16, 1,61) C_{24} 0,78 (0,65, 0,93) (inhibare a OATP1B1/3 și/sau gp-P)	
(600 mg administrat oral o dată pe zi)/letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↓ letermovir ASC 0,81 (0,67, 0,98) C_{max} 1,01 (0,79, 1,28) C_{24} 0,14 (0,11, 0,19) (Cumulare a inhibării OATP1B1/3 și/sau gp-P și a inducerii gp-P/UGT)	
(600 mg administrat oral o dată pe zi (după 24 ore de la administrarea rifampicinei))[§]/ letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↓ letermovir ASC 0,15 (0,13, 0,17) C_{max} 0,27 (0,22, 0,31) C_{24} 0,09 (0,06, 0,12) (inducere a gp-P/UGT)	
Antipsihotice		
tioridazină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Tioridazina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu tioridazină.
Antagoniști ai endotelinei		
bosentan	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Bosentan poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu bosentan.
Antivirale		
aciclovir[‡] (400 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↔ aciclovir ASC 1,02 (0,87, 1,2) C_{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
valaciclovir	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ valaciclovir	Nu este necesară ajustarea dozei.
Produse din plante		
Sunătoare (*Hypericum perforatum*)	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Sunătoarea poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Administrarea PREVYMIS concomitent cu sunătoare este contraindicată.
Medicamente anti-HIV		
efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT) ↑ or ↓ efavirenz (inhibare sau inducere a CYP2B6)	Efavirenz poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu efevirenz.
etravirină, nevirapină, ritonavir, lopinavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Aceste medicamente antivirale pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu aceste medicamente antivirale.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†]** **Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max}** **(mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Inhibitori de HMG-CoA reductază		
atorvastatină[‡] (20 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↑ atorvastatină ASC 3,29 (2,84, 3,82) C_{max} 2,17 (1,76, 2,67) (inhibare a CYP3A, OATP1B1/3)	Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopatia. Doza de atorvastatină nu trebuie să depăşească 20 mg zilnic în cazul administrării concomitente cu PREVYMIS[#]. Deși nu a fost studiată, în cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, se preconizează ca mărimea creșterii concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei să fie mai mare decât în cazul administrării PREVYMIS în monoterapie. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, administrarea de atorvastatină este contraindicată.
simvastatină, pitavastatină, rosuvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ inhibitori de HMG-CoA reductază (inhibare a CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir poate determina creșterea substanțială a concentraţiilor plasmatice ale acestor statine. Nu este recomandată administrarea concomitentă cu PREVYMIS utilizat în monoterapie. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină nu este recomandată administrarea de statine.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
fluvastatină, pravastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ inhibitori de HMG-CoA reductază (inhibare a OATP1B1/3 și/sau BCRP)	Letermovir poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale statinelor. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu aceste statine poate fi necesară o ajustare a dozei de statină[#]. Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopatia. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, nu este recomandată administrarea pravastinei, iar pentru fluvastatină poate fi necesară o reducere a dozei. Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopatia.
Imunosupresoare		
ciclosporină (50 mg doză unică)/ letermovir (240 mg zilnic)	↑ ciclosporină ASC 1,66 (1,51, 1,82) C_{max} 1,08 (0,97, 1,19) (inhibare a CYP3A)	În cazul în care PREVYMIS este administrat concomitent cu o ciclosporină, doza de PREVYMIS trebuie scăzută până la 240 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 5.1). Concentraţiile de ciclosporină din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului şi ulterior după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de ciclosporină trebuie ajustată corespunzător[#].
ciclosporină (200 mg doză unică)/ letermovir (240 mg zilnic)	↑ letermovir ASC 2,11 (1,97, 2,26) C_{max} 1,48 (1,33, 1,65) (inhibare a OATP1B1/3)	
micofenolat de mofetil (1 g doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↔acid micofenolic ASC 1,08 (0,97, 1,20) C_{max} 0,96 (0,82, 1,12) ↔ letermovir ASC 1,18 (1,04, 1,32) C_{max} 1,11 (0,92, 1,34)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
sirolimus[‡] (2 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01, 3,85) C_{max} 2,76 (2,48, 3,06) (inhibare a CYP3A) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Concentraţiile de sirolimus din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului, la schimbarea căii de administrare a PREVYMIS şi ulterior, după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de sirolimus trebuie ajustată corespunzător[#]. Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice de sirolimus la inițierea și întreruperea tratamentului cu ciclosporină administrată concomitent cu PREVYMIS. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină consultați, de asemenea, informațiile de prescriere ale sirolimus pentru recomandări specifice privind dozele în cazul administrării sirolimus împreună cu ciclosporină. Atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină, magnitudinea creșterii concentrațiilor plasmatice de sirolimus poate fi mai mare, comparativ cu administrarea PREVYMIS în monoterapie.
tacrolimus (5 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↑ tacrolimus ASC 2,42 (2,04, 2,88) C_{max} 1,57 (1,32, 1,86) (inhibare a CYP3A)	Concentraţiile de tacrolimus din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului, la schimbarea modului de admininistrare a PREVYMIS şi ulterior după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată corespunzător[#].
tacrolimus (5 mg doză unică)/ letermovir (80 mg de 2 ori pe zi)	↔ letermovir ASC 1,02 (0,97, 1,07) C_{max} 0,92 (0,84, 1,00)	
Contraceptive cu administrare orală		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG)[‡] (0,15 mg) doză unică/ letermovir (480 mg zilnic)	↔ EE ASC 1,42 (1,32, 1,52) C_{max} 0,89 (0,83, 0,96) ↔ LNG ASC 1,36 (1,30, 1,43) C_{max} 0,95 (0,86, 1,04)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Alte contraceptive cu administrare orală, cu efect sistemic de tip steroidian	Risc de ↓ a contraceptivelor cu efect sistemic de tip steroidian	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale contraceptivelor cu efect sistemic de tip steroidian, cu administrare orală, afectând astfel eficacitatea acestora. Pentru a asigura un efect contraceptiv adecvat, în cazul utilizării contraceptivelor orale, trebuie alese medicamente care conţin EE sau LNG.
Medicamente antidiabetice		
repaglinidă	Interacţiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ sau ↓ repaglinidă (inducere a CYP2C8, inhibare a CYP2C8 şi OATP1B)	Letermovir poate determina creşterea sau scăderea concentraţiilor plasmatice de repaglinidă (efectul net nu este cunoscut). Nu este recomandată administrarea concomitentă. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, se preconizează creşterea concentraţiilor plasmatice ale repaglinidei, ca urmare a inhibării suplimentare a OATP1B de către ciclosporină. Administrarea concomitentă nu este recomandată[#].
gliburidă	Interacţiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ gliburidă (inhibare a OATP1B1/3, inhibare a CYP3A, inducere a CYP2C9)	Letermovir poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice de gliburidă. Se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei în primele 2 săptămâni de la iniţierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir , cât şi după schimbarea căii de administrare a letermovir. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină consultaţi, de asemenea, informaţiile de prescriere ale gliburidei pentru recomandări specifice privind dozele.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†]** **Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max}** **(mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Medicamente antiepileptice (a se vedea, de asemenea, textul general)		
Carbamazepină, fenobarbital	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Carbamazepina sau fenobarbitalul pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital.
fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT) ↓ fenitoină (inducere a CYP2C9/19)	Fenitoina poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice de letermovir. Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice de fenitoină. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu fenitoină.
Medicamente anticoagulante orale		
warfarină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ warfarină (inducere a CYP2C9)	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale warfarinei. Raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat frecvent pe perioada în care warfarina este administrată concomitent cu tratamentul cu PREVYMIS[#]. Se recomandă monitorizarea în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir , cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir sau a medicamentului imunosupresor.
dabigatran	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ dabigatran (inducere a gp-P intestinală)	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale dabigatranului și poate scădea eficacitatea acestuia. Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității dabigatranului. Dabigatran este contraindicat atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Sedative		
midazolam (1 mg doză unică administrată intravenos)/ letermovir (240 mg administrat oral o dată pe zi) midazolam (2 mg doză unică administrată oral)/ letermovir (240 mg administrat oral o dată pe zi)	↑ midazolam intravenos: ASC 1,47 (1,37, 1,58) C_{max} 1,05 (0,94, 1,17) Administrare orală: ASC 2,25 (2,04, 2,48) C_{max} 1,72 (1,55, 1,92) (inhibare a CYP3A)	În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu midazolam, trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă pentru simptomele de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam[#]. Concentrațiile plasmatice de midazolam pot fi mai mari atunci când midazolam este administrat concomitent cu letermovir în doza clinică recomandată, comparativ cu letermovir administrat în doza studiată.
Agoniști ai receptorilor opiozi		
Exemple: alfentanil, fentanil	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ medicamente opioide metabolizate de CYP3A (inhibare a CYP3A)	Pe durata administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariţia reacţiilor adverse corelate cu aceste medicamente. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei pentru medicamentele opiode metabolizate de către CYP3A[#] (vezi pct. 4.4). Monitorizarea se recomandă, de asemenea, la schimbarea căii de administrare. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină magnitudinea creșterii concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor opioide metabolizate de către CYP3A poate fi mai mare. În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină și fentanil sau alfentanil trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă pentru simptomele de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Consultați informațiile de prescriere ale medicamentelor respective (vezi pct. 4.4).

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Medicamente antiaritmice		
amiodaronă	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ amiodaronă (inhibarea în special a CYP3A și inhibare sau inducere a CYP2C8)	Letermovir poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale amiodaronei. În timpul administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse corelate cu amiodarona. În cazul în care amiodarona este administrată concomitent cu PREVYMIS trebuie efectuată monitorizarea concentrațiilor plasmatice de amiodaronă în mod regulat[#].
chinidină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ chinidină (inhibare a CYP3A)	Letermovir poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale chinidinei. În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu chinidina trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă. Consultați informațiile de prescriere referitoare la medicamentele respective[#].
Medicamente pentru afecțiuni cardiovasculare		
digoxină[‡] (0,5 mg doză unică)/ letermovir (240 mg de două ori pe zi)	↔ digoxină ASC 0,88 (0,80, 0,96) C_{max} 0,75 (0,63, 0,89) (inducere a gp-P)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori ai pompei de protoni		
omeprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓omeprazol (inducere a CYP2C19) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor substrat pentru CYP2C19. Poate fi necesară o monitorizare clinică şi ajustarea dozei.
pantoprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓pantoprazol (posibil ca urmare a inducerii CYP2C19) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Letermovir poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor substrat pentru CYP2C19. Poate fi necesară o monitorizare clinică şi ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	**Efectul asupra concentraţiei plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acţiune probabil)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS**
Medicamente care promovează starea de veghe		
modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Modafinil poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu modafinil.

*Acest tabel nu este exhaustiv.
[†] ↓ =scădere, ↑ =creştere
↔ =fără modificări clinice relevante
[‡] Studiu de interacţiune unidirecţională care a evaluat efectul letermovir asupra medicamentului administrat concomitent.
[§] Aceste date reprezintă efectul rifampicinei asupra letermovirului după 24 ore de la ultima doză de rifampicină.
[#]Consultaţi informaţiile de prescriere pentru medicamentul respectiv.

Copii şi adolescenţi

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea letermovir la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).
PREVYMIS nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă letermovir se excretă în laptele uman.
La animale, datele farmacodinamice/toxicologice disponibile au arătat că letermovir se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.3).
Un risc la nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.
Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/amânarea tratamentului cu PREVYMIS, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra fertilităţii la femelele şobolan. Au fost observate toxicitate testiculară ireversibilă şi efecte asupra fertilităţii la şobolanii masculi, însă nu şi la masculii de şoarece sau maimuţe.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

PREVYMIS poate avea o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La anumiți pacienți, în timpul tratamentului cu PREVYMIS au fost raportate fatigabilitate și

vertij, care pot influența capacitatea unui pacient de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Evaluarea siguranţei utilizării PREVYMIS s-a bazat pe trei studii clinice de fază 3.

TCSH
În cadrul P001, la 565 pacienți cu TCSH s-a administrat PREVYMIS sau placebo până în săptămâna 14 după transplant, iar siguranţa a fost urmărită până în săptămâna 24 după transplant (vezi pct. 5.1). Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate, apărute la cel puţin 1% dintre subiecţii grupului în care s-a administrat PREVYMIS cu o frecvenţă mai mare decât în cazul administrării de placebo au fost: greaţă (7,2%), diaree (2,4%) şi vărsături (1,9%). Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea administrării PREVYMIS au fost: greaţă (1,6%), vărsături (0,8%) şi dureri abdominale (0,5%).

În cadrul P040, la 218 pacienți la care s-a efectuat TCSH s-a administrat PREVYMIS sau placebo din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH, iar siguranţa a fost urmărită până în săptămâna 48 după TCSH (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse raportate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al PREVYMIS, așa cum a fost caracterizat în studiul P001.

Transplant de rinichi
În cadrul P002, la 292 pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi s-a administrat PREVYMIS până în săptămâna 28 (~200 zile) după transplant (vezi pct. 5.1).

Prezentarea reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse prezentate în continuare au fost identificate la pacienţii cărora li s-a administrat PREVYMIS în cadrul studiilor clinice. Reacţiile adverse sunt enumerate mai jos în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) sau foarte rare (< 1/10000).

Tabelul 2: Reacţiile adverse identificate în cazul administrării PREVYMIS

Frecvenţă	Reacţii adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	disgeuzie, cefalee
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	vertij
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	greaţă, diaree, vărsături
Mai puțin frecvente	dureri abdominale
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei
Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	valori crescute ale creatininei sanguine
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	oboseală, edem periferic

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există experienţă în ceea ce priveşte supradozajul cu PREVYMIS la om. În timpul studiilor clinice de fază 1, la 86 de subiecţi sănătoşi s-au administrat doze de PREVYMIS care au variat între 720 mg/zi şi 1440 mg/zi, pe o perioadă de până la 14 zile. Profilul de reacţii adverse a fost similar cu cel observat în cazul utilizării dozei terapeutice de 480 mg/zi. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu PREVYMIS. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru apariţia de reacţii adverse şi să se instituie un tratament simptomatic adecvat.

Nu se cunoaşte dacă dializa va avea ca rezultat eliminarea semnificativă a PREVYMIS din circulaţia sistemică.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AX18

Mecanism de acţiune

Letermovir inhibă complexul terminază ADN CMV care este necesar pentru scindarea şi recombinarea ADN-ului viral rezultat. Letermovir afectează procesul de formare a unor genomuri cu lungime corespunzătoare din punct de vedere al numărului de gene şi interferează cu maturizarea virionului.

Activitatea antivirală

Valoarea mediană a concentraţiei eficace 50% (CE_{50}) de letermovir împotriva unei colecţii de izolate clinice de CMV pe un model de cultură celulară infectată a fost de 2,1 nM (interval=0,7 nM până la 6,1 nM, n=74).

Rezistenţa virală

Pe culturi celulare
Genele UL51, UL56 şi UL89 ale CMV codifică subunităţile terminazei ADN CMV. În culturile celulare au fost confirmate tulpinile mutante CMV cu susceptibilitate redusă la letermovir. Valorile CE_{50} pentru tulpinile mutante CMV recombinant care au exprimat substituții asociate pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) şi pUL89 (N320H, D344E) au fost de 1,6 până la <10 ori mai mari decât cele înregistrate pentru virusul sălbatic de referinţă; este puțin probabil ca aceste substituții să fie semnificative clinic. Valorile CE_{50} pentru tulpinile mutante CMV recombinant care au exprimat substituție pUL51 A95V sau substituții pUL56 N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E,C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S şi R369T au fost de 10 până la 9300 ori mai mari decât cele înregistrate pentru virusul sălbatic de referinţă; unele dintre aceste substituții au fost observate la pacienți la care tratamentul profilactic a eșuat în cadrul studiilor clinice (vezi mai jos).

În cadrul studiilor clinice
În cadrul unui studiu clinic de fază 2b care a evaluat administrarea de letermovir în doze de 60, 120 sau 240 mg/zi sau placebo, pe o perioadă de până la 84 de zile, care a inclus 131 de pacienți cu TCSH, a fost efectuată analiza ADN secvenţială a unei regiuni selectate de pe gena UL56 (aminoacizii 231-369) pe probele obţinute de la 12 subiecţi cărora li s-a administrat letermovir, la care tratamentul profilactic a eșuat şi pentru care erau disponibile probe în vederea analizei. La un subiect (căruia i s-a administrat doza de 60 mg/zi) a fost depistată prezenţa unei variante genotipice (VG) rezistentă la letermovir (V236M).

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P001) s-a efectuat o analiză ADN secvenţială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL56 şi UL89 pe probele obţinute de la 40 de subiecţi din populația FAS (*full analysis set*, FAS), cărora li s-a administrat letermovir, care au prezentat eşec la tratamentul profilactic şi pentru care erau disponibile probe în vederea analizei. La doi subiecți s-a depistat prezența unor VG rezistente la letermovir, ambii cu substituții asociate pUL56. Unul dintre subiecți a prezentat substituția V236M iar celălalt subiect a prezentat substituția E237G. Un alt subiect, care a avut ADN CMV detectabil inițial (şi ca urmare nu a fost din populația FAS), a avut substituții pUL56, C325W şi R369T, detectate după oprirea administrării letermovir.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P040) s-a efectuat o analiză ADN secvenţială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL51, UL56 şi UL89 pe probele obţinute de la 32 de subiecţi (indiferent de grupul de tratament), care au prezentat eșec la tratamentul profilactic sau care au întrerupt precoce tratamentul, cu prezența viremiei CMV. Nu au fost detectate substituții asociate rezistenței la letermovir peste limita validată de testare de 5%.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P002) s-a efectuat o analiză ADN secvenţială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL51, UL56 şi UL89 pe probele obţinute de la 52 de subiecţi cărora li s-a administrat letermovir, care au prezentat boală indusă de CMV sau care au întrerupt precoce tratamentul, cu prezența viremiei CMV. Nu au fost detectate substituții asociate rezistenței la letermovir peste limita validată de testare de 5%.

Rezistenţă încrucişată

Este puțin probabilă apariţia rezistenţei încrucişate la medicamente cu mecanism de acțiune diferit. Letermovir este complet activ împotriva populaţiilor virale cu substituţii care conferă rezistenţă la

inhibitorii de polimerază ADN CMV (ganciclovir, cidofovir şi foscarnet). O serie de tulpini CMV recombinant cu substituţii ce conferă rezistenţă la letermovir a fost susceptibilă complet la cidofovir, foscarnet şi ganciclovir cu excepția unei tulpini recombinante cu substituția pUL56 E237G, care conferă o reducere a susceptibilității la ganciclovir de 2,1 ori față de virusul sălbatic.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul letermovir administrat intravenos în doze de până la 960 mg asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic riguros privind intervalul QT, de tip randomizat, cu doză unică, controlat cu placebo şi comparator activ (moxifloxacină 400 mg pe cale orală) cu protocol încrucişat şi 4 perioade, efectuat la 38 subiecţi sănătoşi. Letermovir nu prelungeşte într-o măsură semnificativă clinic intervalul QTc după administrarea intravenoasă a dozei de 960 mg, care determină concentraţii plasmatice de aproximativ 2 ori mai mari decât doza de 480 mg administrată intravenos.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH)

P001: Profilaxia până în săptămâna 14 (~100 zile) după TCSH
Pentru evaluarea profilaxiei cu letermovir ca strategie de prevenţie a infecţiei sau bolii cauzate de CMV, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P001) multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat TCSH alogen. Subiecţii au fost randomizaţi (2:1) pentru a li se administra fie letermovir în doză de 480 mg o dată pe zi, doza fiind ajustată la 240 mg în cazul asocierii cu ciclosporină, fie placebo. Randomizarea a fost stratificată pe centre de investigaţie clinică şi în funcţie de riscul de reactivare a CMV (crescut comparativ cu scăzut) la momentul înrolării în studiu. Tratamentul cu letermovir a fost iniţiat după TCSH (ziua 0-28 după TCSH) şi continuat până în săptămâna 14 după TCSH. Letermovir a fost administrat pe cale orală sau intravenoasă; doza de letermovir a fost aceeaşi, indiferent de calea de administrare. Subiecţii au fost monitorizaţi până în săptămâna 24 după TCSH pentru criteriile finale principale de evaluare a eficacității, cu prelungirea perioadei de urmărire până în săptămâna 48 după TCSH.

Subiecții au fost monitorizați pentru complexul ADN CMV săptămânal până în săptămâna 14 după TCSH şi apoi la fiecare două săptămâni până în săptămâna 24 după TCSH, cu inițierea tratamentului profilactic standard pentru ADN CMV atunci când viremia ADN CMV a fost considerată semnificativă clinic. Subiecții au continuat să fie monitorizați până în săptămâna 48 după TCSH.

Din totalul celor 565 de subiecţi incluși în studiu, 373 de subiecţi au fost trataţi cu letermovir (dintre care 99 de subiecţi au fost trataţi cu cel puţin o doză intravenoasă) şi la 192 de subiecți s-a administrat placebo (dintre care la 48 de subiecţi s-a administrat cel puţin o doză intravenoasă). Intervalul de timp median până la iniţierea tratamentului cu letermovir a fost de 9 zile după operaţia de transplant. La o proporţie de 37% dintre subiecţi s-a realizat grefarea la momentul înrolării. Vârsta mediană a fost de 54 ani (interval: 18-78 ani); 56 (15%) dintre subiecți au avut 65 ani sau peste; 58% dintre participanţi erau de sex masculin; 82% erau caucazieni; 10% erau asiatici; 2% aparţineau rasei negre; şi 7% erau hispanici sau latino-americani. La momentul iniţial, 50% dintre subiecţi utilizau o schemă de tratament mieloablativ, 52% erau trataţi cu ciclosporină şi 42% erau trataţi cu tacrolimus. Motivele principale cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost leucemia mieloidă acută (38%), sindromul mieloblastic (15%) şi limfomul (13%). O proporţie de 12% dintre subiecţi erau pozitivi pentru ADN CMV la momentul înrolării.

La momentul iniţial, 31% dintre subiecţi prezentau risc înalt de reactivare, definit printr-unul sau mai multe din criteriile următoare: donator cu profil al antigenului leucocitar uman înrudit (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) (frate/soră) şi cu cel puţin o nepotrivire la nivelul unuia din următoarele trei locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B sau –DR, donator haploidentic; donator neînrudit cu cel puţin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele patru locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B, -C şi -DRB1; utilizarea de sânge prelevat din cordonul ombilical ca sursă de celule stem; utilizarea

de grefe celulare *ex vivo* cu depleţie a limfocitelor T; boală grefă-contra-gazdă (BGcG) cu severitate de grad 2, necesitând corticoterapie.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității
Criteriul final principal de evaluare a eficacității în infecția semnificativă clinic cu CMV, evaluat în studiul P001 a fost definit prin frecvenţa viremiei ADN CMV, justificând tratamentul profilactic (TP) anti-CMV sau prin apariţia infecţiei cu CMV la nivelul organului ţintă. A fost utilizată abordarea tratament nefinalizat = eşec (TN=E), conform căreia subiecţii care au întrerupt participarea la studiu înainte de săptămâna 24 după TCSH sau care au avut un rezultat lipsă în săptămâna 24 după TCSH au fost consideraţi pacienţi la care tratamentul a eşuat.
Letermovir a demonstrat eficacitate superioară faţă de placebo în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidenţiat în Tabelul 3. Diferenţa estimată între tratamente, de -23,5% a fost semnificativă statistic (valoare -p unilaterală <0,0001).

Tabelul 3: P001: Rezultate privind eficacitatea la pacienți la care s-a efectuat TCSH (abordare TN=E, populaţia FAS)

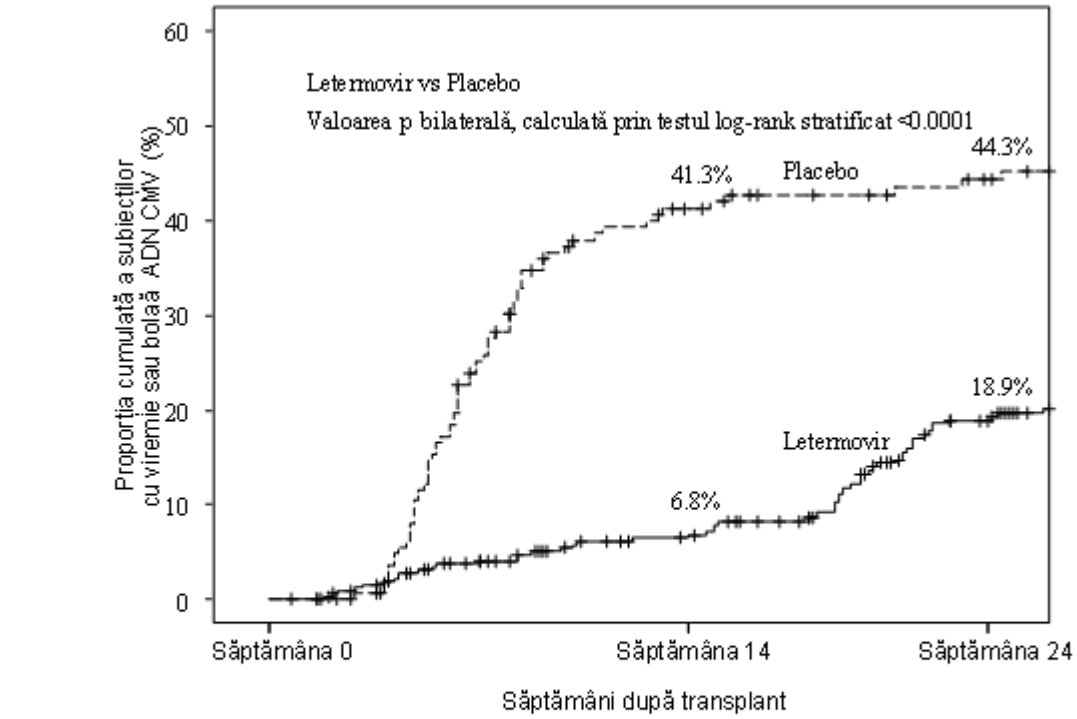
Parametru	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Criteriu final principal de evaluare a eficacității (Proporţia subiecţilor cu eşec la tratamentul profilactic până în săptămâna 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivele eşecului†		
Infecţie cu CMV semnificativă clinic	57 (17,5)	71 (41,8)
Viremie ADN CMV care justifică TP anti-CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Infecţie cu CMV la nivelul organului ţintă	5 (1,5)	3 (1,8)
Întreruperea participării la studiu înainte de săptămâna 24	56 (17,2)	27 (15,9)
Rezultat lipsă la vizita din săptămâna 24	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferenţa dintre tratamente ajustată în funcție de grup (Letermovir-Placebo)§		
Diferenţă (IÎ 95%)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Valoare p	<0,0001	

† Categoriile de eşec se exclud reciproc şi sunt bazate pe ierarhia categoriilor în ordinea prezentată.
§ IÎ 95% şi valoarea p pentru diferenţele între tratamente din punct de vedere al proporţiei pacienţilor cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcţie de grup, în care diferenţa a fost ponderată în funcţie de media armonică a dimensiunii eşantionului de pacienţi per braţ de tratament pentru fiecare grup (cu risc crescut sau scăzut). A fost utilizată o valoare p unilaterală ≤0,0249 pentru declararea semnificaţiei statistice.
FAS=*Full analysis set* (setul complet de analiză); populaţia FAS include subiecţii randomizaţi cărora li s-a administrat cel puţin o doză din medicamentul de studiu şi exclude subiecţii cu ADN CMV detectabil la momentul evaluării iniţiale. Strategia de abordare a valorilor lipsă: Abordare tratament nefinalizat=eşec (TN=E). În cadrul abordării TN=E, eşecul a fost definit prin totalitatea subiecţilor cu infecţie CMV semnificativă clinic sau care au întrerupt prematur participarea la studiu sau care au avut un rezultat lipsă până la intervalul de efectuare a vizitei din săptămâna 24.
N = numărul de subiecţi din fiecare grup de tratament.
n (%) = numărul (proporţia) de subiecţi din fiecare subcategorie.
Notă: Proporția subiecților cu viremie ADN CMV detectabilă în Ziua 1 care a dezvoltat infecție cu CMV semnificativă clinic în grupul în care s-a administrat letermovir a fost de 64,6% (31/48), comparativ cu 90,9% (20/22) în grupul în care s-a administrat placebo, până în săptămâna 24 după TCSH. Diferența estimată (IÎ 95% a diferenței) a fost de -26,1% (-45,9%, -6,3%), cu o valoare p nominală, unilaterală <0,0048.

Factorii asociaţi cu viremia ADN CMV apărută după săptămâna 14 după TCSH în rândul subiecţilor cărora li s-a administrat letermovir au inclus prezenţa riscului crescut de reactivare a CMV la

momentul inițial, prezența BGcG, utilizarea corticoterapiei, și statusul serologic CMV negativ al donatorului.

Figura 1: P001: Graficul Kaplan-Meier al intervalului de timp până la inițierea TP anti-CMV sau debutul infecției cu CMV la nivelul organului țintă până în săptămâna 24 după transplant la pacienții la care s-a efectuat TCSH (populația FAS)

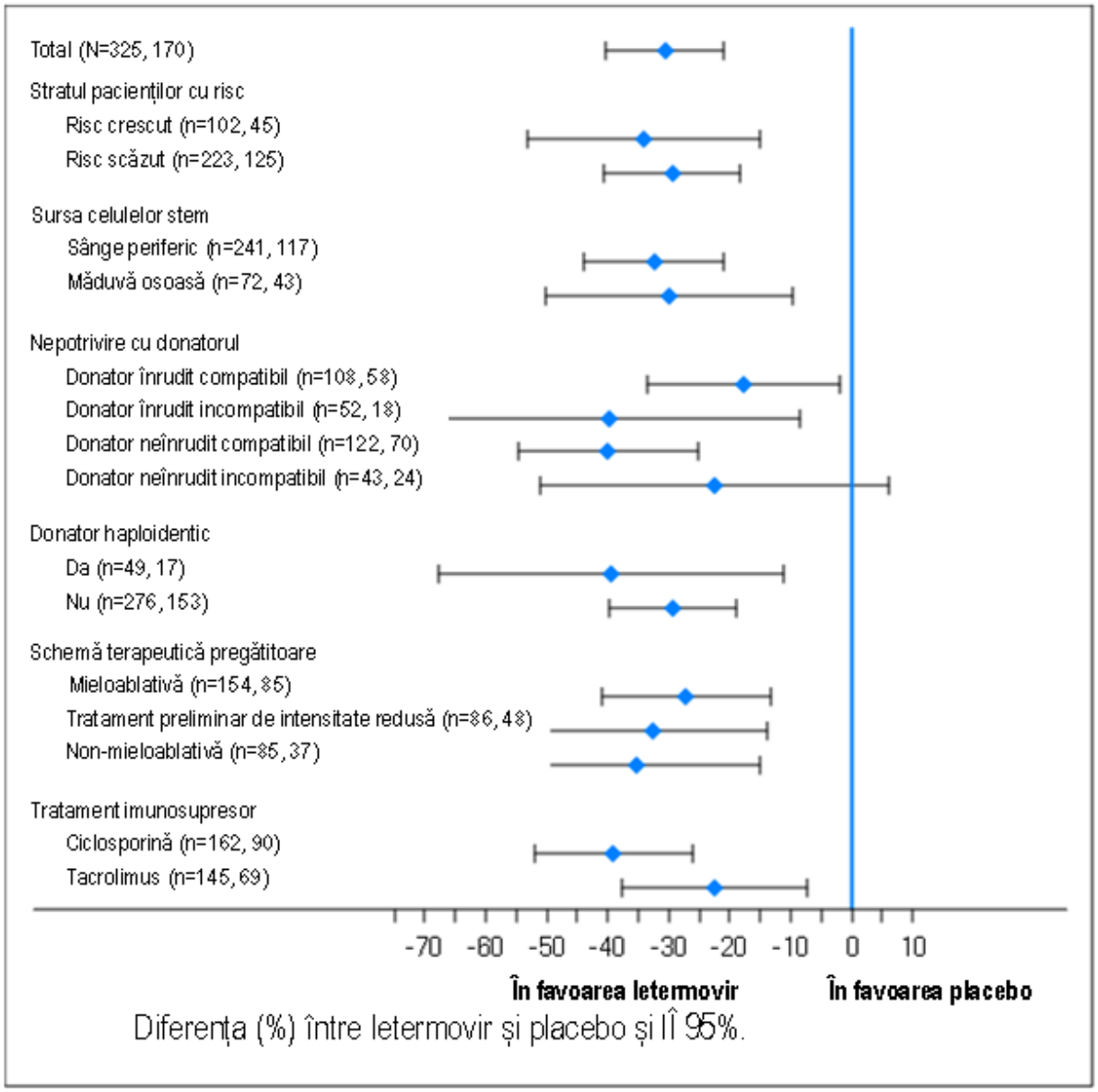


Număr de subiecți la risc			
Letermovir	325	270	212
Placebo	170	85	70

Nu au existat diferențe în ceea ce privește frecvența sau timpul până la grefare între grupul în care s-a administrat PREVYMIS și cel în care s-a administrat placebo.

Datele privind eficacitatea au fost considerabil în favoarea tratamentului cu letermovir, la toate subgrupurile de pacienți, inclusiv la cei cu risc scăzut și crescut de reactivare a infecției cu CMV, la cei la care s-au administrat scheme terapeutice pregătitoare și la cei la care s-au utilizat concomitent scheme terapeutice imunosupresoare (vezi Figura 2).

Figura 2: P001: Diagrama privind proporţia subiecţilor cărora li s-a iniţiat TP anti-CMV sau care prezintă infecţie cu CMV la nivelul organului ţintă până în săptămâna 24 după TCSH, pe grupurile selecţionate (abordare DCO, populaţia FAS)



TN=E, Abordare tratament nefinalizat=eşec. În cadrul abordării TN=E, subiecţii care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 24 după transplant sau care nu au avut un rezultat în săptămâna 24 după transplant, au fost consideraţi eşecuri.

P040: Profilaxia din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH
Eficacitatea extinderii profilaxiei cu letermovir din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH la pacienții cu risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P040) multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo efectuat la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat TCSH alogen. Subiecții eligibili care au finalizat profilaxia cu letermovir până la ~100 zile după TCSH au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra letermovir sau placebo din săptămâna 14 până în săptămâna 28 după TCSH. Subiecții au fost monitorizați până în săptămâna 28 după TCSH pentru criteriul final principal de evaluare a eficacității cu prelungirea perioadei de monitorizare în afara tratamentului până în săptămâna 48 după TCSH.

Din totalul celor 218 subiecți tratați, la 144 subiecți s-a administrat letermovir și la 74 subiecți s-a administrat placebo. Vârsta mediană a fost de 55 ani (interval: 20 până la 74 ani); 62% erau bărbați; 79% erau caucazieni; 11% erau asiatici; 2% aparțineau rasei negre; și 10% erau hispanici sau latino-americani. Motivele cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost leucemia mieloidă acută (42%), leucemia limfocitară acută (15%) și sindromul mielodisplazic (11%).

La intrarea în studiu, toți subiecții prezentau factori de risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV, 64% având doi sau mai mulți factori de risc. Factorii de risc au inclus: donator HLA înrudit (frate/soră) cu cel puţin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele trei locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B sau –DR; donator haploidentic; donator neînrudit cu cel puţin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele patru locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B, -C şi -DRB1; utilizarea de sânge prelevat din cordonul ombilical ca sursă de celule stem; utilizarea de grefe celulare *ex vivo* cu depleţie a limfocitelor T; administrarea globulinei antitimocit; administrarea de alemtuzumab; administrarea prednisonului sistemic (sau echivalent) în doză de ≥1 mg/kg greutate corporală şi zi.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității
Criteriul final principal de evaluare a eficacității evaluat în studiul P040 a fost incidența infecției semnificative clinic cu CMV până în săptămâna 28 după TCSH. Infecția semnificativ clinică cu CMV a fost definită fie ca apariția infecţiei cu CMV la nivelul organului ţintă, fie inițierea TP anti-CMV pe baza viremiei CMV documentate și a stării clinice a subiectului. A fost utilizată abordarea Eșecului Observat (EO), în care subiecții care au dezvoltat o infecție semnificativă clinic cu CMV sau au întrerupt prematur studiul cu prezența viremiei au fost considerați pacienţi la care tratamentul a eșuat.

Letermovir a demonstrat o eficacitate superioară față de placebo în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidenţiat în Tabelul 4. Diferenţa estimată între tratamente, de -16,1%, a fost semnificativă statistic (valoarea p unilaterală=0,0005). Eficacitatea a favorizat în mod constant administrarea letermovir în cadrul subgrupurilor bazate pe caracteristicile subiectului (vârstă, sex, rasă) și a factorilor de risc pentru infecție tardivă și boală indusă de CMV.

Tabelul 4: P040: Rezultate privind eficacitatea la pacienţii la care s-a efectuat TCSH cu risc de infecţie tardivă şi boală indusă de CMV (abordare EO, populaţia FAS)

Parametru	Letermovir (~200 zile letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 zile letermovir) (N=74) n (%)
Pacienţi la care tratamentul a eşuat*	**4 (2,8)**	**14 (18,9)**
Infecţie cu CMV semnificativă clinic până în săptămâna 28†	2 (1,4)	13 (17,6)
Inițierea TP pe baza viremiei CMV documentate	1 (0,7)	11 (14,9)
Infecţie cu CMV la nivelul organului ţintă	1 (0,7)	2 (2,7)
Au întrerupt prematur studiul cu prezența viremiei CMV înainte de săptămâna 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Diferenţa dintre tratamente ajustată în funcţie de grup (letermovir (~200 zile letermovir)-Placebo (~100 zile letermovir))‡		
Diferenţă (IÎ 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
Valoare p	0,0005	

* Categoriile de eşec se exclud reciproc şi sunt bazate pe ierarhia categoriilor în ordinea prezentată.

† Infecția cu CMV semnificativă clinic a fost definită ca infecţie cu CMV la nivelul organului ţintă (dovedită sau probabilă) sau inițierea TP pe baza viremiei CMV documentate și a stării clinice a subiectului.

‡ IÎ 95% şi valoarea p pentru diferenţele între tratamente din punct de vedere al proporţiei pacienţilor cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcţie de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienţi per braţ de tratament pentru fiecare grup (donator haploidentic da sau nu). A fost utilizată o valoare p unilaterală ≤0,0249 pentru declararea semnificaţiei statistice.

Strategia de abordare a valorilor lipsă: abordarea Eșecului Observat (EO). În cadrul abordării EO, eşecul a fost definit prin totalitatea subiecţilor care au dezvoltat infecţie cu CMV semnificativă clinic sau care au întrerupt prematur participarea la studiu cu prezența viremiei CMV din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH.

N=numărul de subiecţi din fiecare grup de tratament.

n (%)=numărul (proporţia) de subiecţi din fiecare subcategorie.

P002: Adulți CMV-seronegativi la care s-a efectuat transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-]

Pentru evaluarea profilaxiei cu letermovir ca strategie de prevenţie a bolii cauzate de CMV la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de non-inferioritate de fază 3 (P002) multicentric, dublu-orb, controlat cu comparator activ, efectuat la adulţi la care s-a efectuat transplant de rinichi cu risc crescut [D+/R-]. Subiecţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a li se administra fie letermovir, fie valganciclovir. Letermovir a fost administrat concomitent cu aciclovir. Valganciclovir a fost administrat concomitent cu un placebo pentru aciclovir. Randomizarea a fost stratificată prin administrarea sau neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilimfocitare puternic citolitice. Tratamentul cu letermovir sau valganciclovir a fost iniţiat între ziua 0 şi ziua 7 după transplantul de rinichi şi continuat până în săptămâna 28 (~200 zile) după transplant. Subiecţii au fost monitorizaţi până în săptămâna 52 după transplant.

Din totalul celor 589 subiecți tratați, la 292 subiecți s-a administrat letermovir și la 297 subiecți s-a

administrat valganciclovir. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval: 18 până la 82 ani); 72% erau bărbați; 84% erau caucazieni; 2% erau asiatici; 9% aparțineau rasei negre; 17% erau hispanici sau latino-americani; și 60% au primit un rinichi de la un donator decedat. Motivele principale cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost boala renală chistică congenitală (17%), hipertensiunea arterială (16%) și diabetul zaharat/nefropatia diabetică (14%).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității
Criteriul final principal de evaluare a eficacității evaluat în studiul P002 a fost fost incidența bolii induse de CMV (infecție cu CMV la nivelul organului țintă sau sindrom CMV, confirmate de un comitet de adjudecare independent) până în săptămâna 52 după transplant. A fost utilizată abordarea EO, în care subiecții care au întrerupt prematur participarea la studiu din orice motiv sau la care au lipsit date la momentul respectiv nu au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.

Letermovir a demonstrat non-inferioritate față de valganciclovir în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidențiat în Tabelul 5.

Tabelul 5: P002 Rezultate privind eficacitatea la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi (abordare EO, populația FAS)

Parametru	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Boală indusă de CMV* până în săptămâna 52	**30 (10,4)**	**35 (11,8)**
Diferența dintre tratamente ajustată în funcție de grup (Letermovir-Valganciclovir)† Diferență (IÎ 95%)	-1,4 (-6,5; 3,8)‡	

* cazuri de boală indusă de CMV, confirmate de un comitet de adjudecare independent.
† IÎ 95% pentru diferențele între tratamente din punct de vedere al proporției pacienților cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcție de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienți per braț de tratament pentru fiecare grup (administrarea/neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilimfocitare puternic citolitice).
‡ Pe baza unei marje de non-inferioritate de 10%, letermovir este non-inferior față de valganciclovir.
Strategia de abordare a valorilor lipsă: abordarea Eșecului Observat (EO). În cadrul abordării EO, participanții care au întrerupt prematur participarea la studiu din orice motiv nu au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.
Notă: Subiecților randomizați în grupul de tratament cu letermovir li s-a administrat aciclovir pentru profilaxia infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHS) și virusul varicelo-zosterian (VVZ). Subiecților randomizați în grupul de tratament cu valganciclovir li s-a administrat un placebo pentru aciclovir.
N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament.
n (%)=numărul (proporția) de subiecți din fiecare subcategorie.

Eficacitatea a fost comparabilă în cadrul tuturor subgrupurilor, incluzând sexul, vârsta, rasa, regiunea și administrarea/neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilimfocitare puternic citolitice.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu PREVYMIS la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în profilaxia infecției cu virus citomegalic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

La subiecţii sănătoşi, farmacocinetica letermovir a fost caracterizată ulterior administrării acestuia pe cale orală şi intravenoasă. Expunerea la letermovir a crescut mai mult decât proporţional cu doza, atât în cazul administrării orale, cât şi al celei intravenoase. Mecanismul de acțiune este reprezentat, probabil, de saturația/autoinhibarea OATP1B1/3. Farmacocinetica letermovir a fost, de asemenea, caracterizată după administrarea orală și intravenoasă la pacienți la care s-a efectuat TCSH (Tabelul 6) și după administrarea orală la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi (Tabelul 7).

Subiecţi sănătoşi
Valorile mediei geometrice a ASC şi C_{max} la starea de echilibru au fost de 71500 ng•oră/ml şi, respectiv, de 13000 ng/ml, în cazul administrării pe cale orală a unei doze de letermovir de 480 mg o dată pe zi.

Letermovir a atins starea de echilibru într-un interval de 9 până la 10 zile, cu o rată a acumulării de 1,2 pentru ASC şi de 1,0 pentru C_{max}.

Pacienții la care s-a efectuat TCSH
ASC pentru letermovir a fost estimată prin analize de farmacocinetică populaţională pe baza datelor din studiul P001 de fază 3 (vezi Tabelul 6). Diferenţele privind expunerea între schemele de tratament nu sunt relevante clinic; profilul de eficacitate a fost concordant pentru toate valorile de expunere observate în cadrul studiului P001.

Tabelul 6: Valorile ASC pentru letermovir (ng•oră/ml) la pacienţii la care s-a efectuat TCSH

Schemă de tratament	**Valoare mediană (Interval de predicţie 90%)***
480 mg administrare orală, fără ciclosporină	34400 (16900, 73700)
480 mg administrare intravenoasă, fără ciclosporină	100000 (65300, 148000)
240 mg administrare orală, concomitent cu ciclosporină	60800 (28700, 122000)
240 mg administrare intravenoasă, concomitent cu ciclosporină	70300 (46200, 106000)
* Estimări post-hoc la nivelul populaţiei din cadrul analizei de farmacocinetică populaţională utilizând date din studiile de fază 3	

Pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi
ASC pentru letermovir a fost estimată prin analiză farmacocinetică populaţională pe baza datelor din studiul P002 de fază 3 (vezi Tabelul 7). Profilul de eficacitate a fost concordant pentru toate valorile de expunere observate în cadrul studiului P002.

Tabelul 7: Valorile ASC pentru letermovir (ng•oră/ml) la pacienţii la care s-a efectuat transplant de rinichi

Schemă de tratament	Valoare mediană (Interval de predicţie 90%)*
480 mg administrare orală, fără ciclosporină	62200 (28900, 145000)
240 mg administrare orală, concomitent cu ciclosporină	57700 (26900, 135000)
* Valorile mediene şi intervalele de predicție 90% se bazează pe simulări folosind modelul de farmacocinetică populațională cu variabilitate interindividuală din cadrul studiului de fază 3. Notă: Farmacocinetica letermovir nu a fost studiată după administrarea i.v. la pacienţii la care s-a efectuat transplant de rinichi; cu toate acestea, ASC proiectată după administrarea i.v. este similară cu modelul ASC prognozat după administrare i.v. la pacienții la care s-a efectuat TCSH (Tabelul 6).	

Absorbţie

Letermovir a fost absorbit rapid, valoarea mediană a timpului până la atingerea concentraţiei plasmatice maxime (T_{max}) situându-se între 1,5 şi 3 ore, iar ulterior concentraţia plasmatică a scăzut în manieră bifazică. La pacienții la care s-a efectuat TCSH, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 35% în cazul administrării orale a dozei de letermovir de 480 mg o dată pe zi, fără ciclosporină. Variabilitatea interindividuală a biodisponibilităţii a fost estimată ca fiind de aproximativ 37%. La pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 60% în cazul administrării orale a dozei de letermovir de 480 mg o dată pe zi, fără ciclosporină.

Efectul ciclosporinei
La pacienții la care s-a efectuat TCSH, administrarea concomitentă de ciclosporină a determinat creşterea concentraţiilor plasmatice de letermovir, ca urmare a inhibării OATP1B. La pacienți, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 85% în cazul administrării orale a unei doze de letermovir de 240 mg o dată pe zi, concomitent cu ciclosporină.
În cazul în care se administrează letermovir concomitent cu ciclosporină, doza recomandată de letermovir este 240 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Efectul alimentelor
La subiecții sănătoși, administrarea orală a unei doze unice de 480 mg împreună cu o masă standard bogată în lipide şi hipercalorică nu a avut niciun efect asupra valorii totale de expunere (ASC) şi a avut drept rezultat o creştere de aproximativ 30% a concentraţiei plasmatice maxime (C_{max}) de letermovir. Letermovir poate fi administrat oral cu sau fără alimente, aşa cum s-a utilizat şi în studiile clinice (vezi pct. 4.2).

Distribuţie

Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională, valoarea medie a volumului de distribuţie la starea de echilibru este estimată la 45,5 l după administrarea pe cale intravenoasă la pacienții la care s-a efectuat TCSH.

In vitro, letermovir se leagă în proporţie mare (98,2%) de proteinele plasmatice umane, independent de intervalul de concentrații plasmatice (de la 3 la 100 mg/l) evaluat. La concentrații plasmatice mai mici s-a observat o anumită saturație. Coeficientul de partiţie sânge/plasmă al letermovir este 0,56 şi este independent de intervalul concentraţiilor plasmatice (0,1 - 10 mg/l) evaluat *in vitro*.

În studiile preclinice privind distribuţia letermovir la nivelul organelor şi ţesuturilor, cele mai mari concentraţii de letermovir au fost observate la nivelul tractului gastrointestinal, canalului biliar şi al ficatului, iar cele mai scăzute concentraţii, la nivelul creierului.

Metabolizare

Componenta predominantă de la nivel plasmatic rezultată în urma metabolizării letermovir este reprezentată de medicamentul nemodificat (96,6%). Nu au fost detectați metaboliți de importanță majoră la nivel plasmatic. Letermovir este parțial eliminat prin glucuronoconjugare mediată de UGT1A1/1A3.

Eliminare

Valoarea medie aparentă a timpului final de înjumătățire plasmatică pentru letermovir este de aproximativ 12 ore în cazul administrării intravenoase a dozei de 480 mg de letermovir la subiecții sănătoși. Căile principale de eliminare a letermovirului sunt excreția biliară și, de asemenea, glucuronoconjugarea directă. Procesul implică transportorii de captare hepatocitari OATP1B1 și OATP1B3, urmând glucuronoconjugarea catalizată de UGT1A1/3.

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, clearance-ul aparent (Cl) al letermovirului la starea de echilibru este estimat la 4,84 l/oră după administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de letermovir de 480 mg la pacienții la care s-a efectuat TCSH. Variabilitatea interindividuală a Cl a fost estimată ca fiind de aproximativ 24,6%.

Excreție

După administrarea orală de letermovir marcat radioactiv, componenta marcată radioactiv a fost recuperată în proporție de 93,3% din materiile fecale. În cea mai mare parte, letermovir a fost excretat pe cale biliară, sub formă nemodificată, doar o cantitate minoră (6% din doza administrată) fiind prezentă în materiile fecale sub forma metabolitului acil-glucuroconjugat al substanței active. Acil-glucuronoconjugatul este instabil în materiile fecale. Cantitatea de letermovir excretată pe cale urinară a fost neglijabilă (<2% din doză).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică
Valoarea ASC pentru letermovir nelegat de proteine a fost de aproximativ 81% și de 4 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasă Child-Pugh B [CP-B], scor 7-9) și, respectiv, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C [CP-C], scor 10-15), comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările valorilor de expunere la letermovir în cazul subiecților cu insuficiență hepatică moderată nu sunt relevante clinic.

Sunt anticipate creșteri pronunțate ale expunerilor la letermovir în formă nelegată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală
Studiu clinic în cadrul unei populații cu insuficiență renală
Valoarea ASC pentru letermovir nelegat de proteine a fost de aproximativ 115 și 81% mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată (RFGe de la 31 până la 56,8 ml/min/1,73 m^2) și, respectiv, severă (RFGe de la 11,9 până la 28,1 ml/min/1,73m^2), comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările valorilor de expunere la letermovir ca urmare a insuficienței renale moderate sau severe nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Subiecții cu BRST nu au fost incluși în studii.

După transplant de rinichi (P002)
Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, ASC pentru letermovir a fost cu aproximativ 12%, 27% și 35% mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr mai mare sau egal cu 60 până la mai puțin de 90 ml/min), moderată (ClCr mai mare sau egal cu 30 până la mai puțin de 60 ml/min) și, respectiv, severă (ClCr mai mare sau egal cu 15 până la mai puțin de 30 ml/min), comparativ cu subiecții cu ClCr mai mare sau egal cu 90 ml/min. Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Greutatea corporală
Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională la subiecți sănătoși, se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 18,7% mai mică la subiecţii cu greutatea corporală cuprinsă între 80 şi 100 kg, comparativ cu subiecţii a căror greutate corporală este de 67 kg. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale la pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi (P002), se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 26% mai mică la subiecții cu o greutate corporală mai mare de 80 kg, comparativ cu subiecții a căror greutate corporală este mai mică sau egală cu 80 kg. Aceste diferenţe nu sunt considerate relevante clinic.

Rasa
Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională la subiecți sănătoși, se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 33,2% mai mare la subiecţii asiatici, comparativ cu cei caucazieni. Această diferenţă nu este considerată relevantă clinic.

Sex
Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională, nu există nicio diferenţă în ceea ce priveşte farmacocinetica letermovir între subiecţii de sex feminin, comparativ cu cei de sex masculin.

Vârstnici
Pe baza analizelor de farmacocinetică populaţională, vârsta nu are niciun efect asupra farmacocineticii letermovir. Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcţie de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Profilul general de toxicitate

Toxicitatea testiculară ireversibilă a fost observată numai la şobolan la expuneri sistemice (ASC) ≥3 ori mai mari decât expunerile la om în urma administrării dozei recomandate la om (DRO). Acest tip de toxicitate s-a manifestat prin degenerescenţa tubilor seminiferi şi oligospermie şi reziduuri celulare în canalele epididimare, asociate cu scăderea masei testiculelor şi a canalelor epididimare. Nu s-a observat toxicitate testiculară la şobolan la expuneri (ASC) similare cu cele ale expunerilor la om în urma administrării DRO. Toxicitatea testiculară nu a fost observată la şoareci şi maimuţe la administrarea dozelor maxime testate, la expuneri de până la 4 ori şi, respectiv, 2 ori mai mari decât expunerile la om în urma administrării DRO. Nu se cunoaşte relevanţa acestui aspect la om.

Este cunoscut faptul că hidroxipropilbetadex poate cauza vacuolizarea renală la şobolan atunci când este administrat în doze mai mari de 50 mg/kg şi zi. Vacuolizarea a fost observată la nivel renal în cazul şobolanilor la care s-a administrat intravenos letermovir în forma farmaceutică care conține excipientul hidroxipropilbetadex din familia ciclodextrinelor, în doză de 1500 mg/kg şi zi.

Carcinogeneza

Un studiu de carcinogenitate cu administrare orală cu durata de 6 luni, efectuat la şoareci transgenici RasH2 (Tg.RasH2), nu a evidențiat nicio dovadă de tumorigeneză relevantă pentru om până la cele mai mari doze testate, 150 mg/kg și zi și 300 mg/kg și zi la masculi și, respectiv, femele.

Mutageneza

Letermovir nu a evidenţiat genotoxicitate la evaluarea printr-o serie de teste *in vitro* sau *in vivo*, inclusiv teste de mutagenitate microbiană, pentru aberaţii cromozomiale pe celule ovariene de hamster chinezesc şi în cadrul unui studiu *in vivo* al micronucleelor la şoarece.

Reproducere

Fertilitatea
În cadrul studiilor privind fertilitatea şi fazele incipiente de dezvoltare embrionară la şobolan nu au fost observate efecte ale letermovir asupra fertilităţii la femele. La şobolanii masculi s-a observat o

scădere a concentraţiei spermei, reducerea motilităţii spermatozoizilor şi scăderea fertilităţii la expuneri sistemice ≥ de 3 ori faţă de ASC atinse la om în urma administrării DRO (vezi Profilul general de toxicitate).

La maimuţe mature la care s-a administrat letermovir, nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea testiculară conform evaluării histopatologice, măsurării dimensiunilor testiculelor, analizei concentrațiilor de hormoni din sânge (hormonul de stimulare foliculară, inhibina B şi testosteronul) şi evaluării spermei (numărul, motilitatea şi morfologia spermatozoizilor) la expuneri sistemice de aproximativ 2 ori mai mari decât ASC la om în urma administrării DRO.

Dezvoltare

La şobolani, toxicitatea maternă (incluzând reducerea creşterii ponderale) a fost observată la doze de 250 mg/kg şi zi (de aproximativ 11 ori mai mari decât ASC la administrarea DRO); la pui s-a observat scăderea greutăţii fetusului, asociată cu întârzierea procesului de osificare, fetuşi uşor edematoşi şi o incidenţă crescută a cazurilor de cordon ombilical scurt şi de variaţii şi malformaţii la nivelul vertebrelor, coastelor şi pelvisului. Nu au fost observate efecte asupra femelei gestante sau asupra dezvoltării puilor la doza de 50 mg/kg şi zi (de aproximativ 2,5 ori mai mare decât ASC la administrarea DRO).

La iepuri, toxicitatea maternă (incluzând decese şi avorturi) a fost observată la administrarea unor doze de 225 mg/kg şi zi (de aproximativ 2 ori mai mari decât ASC în urma administrării DRO); la pui s-a observat o creştere a incidenţei malformaţiilor şi variaţiilor la nivelul vertebrelor şi coastelor.

În studiul privind dezvoltarea pre- şi postnatală, letermovir a fost administrat oral la femele de şobolan gestante. Nu au fost identificate efecte toxice asupra dezvoltării până la doza maximă testată (de 2 ori mai mare decât ASC în urma administrării DRO).

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Hidroxipropilbetadex (ciclodextrină)
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (E524)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Medicamente incompatibile

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă este incompatibil din punct de vedere fizic cu clorhidrat de amiodaronă, amfotericină B (lipozomal), aztreonam, cefepimă sub formă de clorhidrat, ciprofloxacină, ciclosporină, clorhidrat de diltiazem, filgrastim, sulfat de gentamicină, levofloxacină, linezolid, lorazepam, clorhidrat de midazolam, micofenolat mofetil sub formă de clorhidrat, ondansetron, palonosetron.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

Materiale incompatibile din compoziţia pungilor de perfuzie şi seturilor de perfuzie pentru administrarea intravenoasă.

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă este incompatibil cu plastifianți dietilhexil-ftalat (DEHP) şi cu tuburile de perfuzie intravenoasă care conţin poliuretan.

Acest medicament nu trebuie utilizat cu pungi de perfuzie intravenoasă sau seturi de perfuzie din alte materiale cu excepția celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat: 3 ani
După deschidere: A se utiliza imediat.

Păstrarea soluţiei diluate

Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate în timpul utilizării a fost demonstrată pe durata unui interval de 48 de ore la temperatura de 25°C şi a unui interval de 48 de ore la temperaturi cuprinse între între 2°C şi 8°C.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească un interval de 24 de ore la temperaturi între 2°C şi 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I (30 ml) cu dop din clorobutil fluorurat cu dimensiunea de 20 mm, cu capsă detașabilă din aluminiu a 12 ml (capsă de culoare verde) sau a 24 ml (capsă de culoare albastru închis) de soluţie.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminare şi alte instrucţiuni de manipulare

Flacoanele cu PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă sunt destinate unei singure utilizări.

Pregătire

Instrucţiunile de preparare şi administrare sunt aceleaşi pentru fiecare dintre doze.

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrarea intravenoasă.

Înainte de diluare se inspectează vizual conţinutul flaconului pentru eventuale modificări de culoare sau prezenţa particulelor în soluție. PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă este o soluţie limpede, incoloră și poate conține câteva particule de medicament mici translucide sau albe. A nu se utiliza flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conţine alte materii în afară de câteva particule mici translucide sau albe.

A nu se utiliza PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă împreună cu pungi de perfuzie şi seturi de perfuzie intravenoasă din materiale ce conțin poliuretan sau plastifiantul dietilhexil-ftalat (DEHP). Materialele care nu conțin ftalat nu conțin nici DEHP.

A nu se agita flaconul cu PREVYMIS.

Se adaugă un flacon unidoză [a 12 ml (doză de 240 mg) sau a 24 ml (doză de 480 mg)] de PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă la o pungă de perfuzie intravenoasă preumplută cu capacitatea de 250 ml, care conţine soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% şi se amestecă soluția diluată prin răsturnarea uşoară. A nu se agita.

După diluare, soluţia de PREVYMIS este limpede şi incoloră până la galbenă. Variaţiile de culoare în acest interval nu afectează calitatea medicamentului. Soluţia diluată trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru depistarea prezenţei particulelor sau a modificărilor de culoare. Soluția diluată trebuie aruncată dacă este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conţine alte materii în afară de câteva particule mici translucide sau albe. Dacă se adaugă conținutul unui flacon în vederea diluării într-o pungă destinată administrării intravenoase cu capacitatea de 250 ml, intervalul de concentrație final pentru letermovir trebuie să fie de 0,9 mg/ml (pentru doza de 240 mg) și de 1,8 mg/mg (pentru doza de 480 mg).

Administrare

Vezi pct. 4.2.

Soluția diluată PREVYMIS trebuie administrată printr-un filtru în linie din polietersulfonă (PES), steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni.

Soluţii cu administrare intravenoasă şi alte medicamente compatibile

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă este compatibil cu soluţiile de clorură de sodiu 0,9% şi soluţiile de glucoză 5%.

PREVYMIS nu trebuie administrat prin aceeaşi linie intravenoasă (sau canulă) împreună cu alte medicamente şi combinaţii de solvenţi, cu excepţia celor enumerate mai jos.

Lista medicamentelor compatibile atunci când PREVYMIS şi medicamentele respective* sunt diluate în soluţie de clorură de sodiu 0,9%

- Ampicilină sodică
- Ampicilină sodică/Sulbactam sodic
- Globulină antitimocit
- Caspofungină
- Daptomicină
- Citrat de fentanil
- Fluconazol
- Insulină umană
- Sulfat de magneziu
- Metotrexat
- Micafungină

*****Consultați informațiile de prescriere ale medicamentelui pentru confirmarea compatibilității în cazul administrării concomitente.

Lista medicamentelor compatibile atunci când PREVYMIS şi medicamentele respective* sunt diluate în soluţie de glucozî 5%

- Amfotericină B (complex lipidic)†
- Anidulafungină
- Anidulafungină
- Cefazolină sodică
- Ceftriaxonă sodică
- Doripenem
- Ceftriaxonă sodică
- Famotidină
- Acid folic
- Ganciclovir sodic
- Hidrocortizon succinat de sodiu
- Morfină sulfat
- Norepinefrină bitartrat
- Pantoprazol sodic
- Clorură de potasiu
- Fosfat de potasiu
- Tacrolimus
- Telavancin
- Tigeciclină

*****Consultaţi informaţiile de prescriere ale medicamentelui pentru confirmarea compatibilităţii în cazul administrării concomitente.
†Amfotericina B (complex lipidic) este compatibilă cu PREVYMIS. Cu toate acestea, amfotericina B (lipozomală) este incompatibilă (vezi pct. 6.2).

Materiale compatibile din compoziţia pungilor de perfuzie şi seturilor de perfuzie intravenoasă.

PREVYMIS este compatibil cu următoarele materiale din compoziţia pungilor de perfuzie şi a seturilor de perfuzie intravenoasă. Pungile sau seturile de perfuzie intravenoasă. din orice alte materiale decât cele enumerate mai jos nu trebuie utilizate.

Materiale pentru pungile de perfuzie
Clorură de polivinil (PVC), acetat de etilen-vinil (EVA) şi poliolefină (polipropilenă şi polietilenă)

Materiale pentru seturile de perfuzie
PVC, polietilenă (PE), polibutadienă (PBD), cauciuc siliconic (CS), copolimer butadien stirenic (CBS), copolimer stiren-butadien-stirenic (SBS), polistiren (PS)

Plastifianţi
Tris (2-etilhexil) trimelitat (TOTM), butil benzil ftalat (BBP)

Catetere
Poliuretan radioopac

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/17/1245/003
EU/1/17/1245/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 8 ianuarie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru comprimate filmate de 240 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate
letermovir

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine letermovir 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză.
Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat
28x1 comprimate filmate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu o cantitate suficientă de apă.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/17/1245/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

PREVYMIS 240 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

Blister pentru comprimate filmate de 240 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg comprimate
letermovir

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru comprimate filmate de 480 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 480 mg comprimate filmate
letermovir

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine letermovir 480 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză.
Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat
28x1 comprimate filmate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu o cantitate suficientă de apă.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/17/1245/002

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

PREVYMIS 480 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

Blister pentru comprimate filmate de 480 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 480 mg comprimate
letermovir

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru 240 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă
letermovir

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 12 ml conţine letermovir 240 mg.
Fiecare ml conţine letermovir 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine sodiu şi ciclodextrină.
Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare, **trebuie perfuzat printr-un filtru în linie.**
Pentru o singură utilizare

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/17/1245/003

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului pentru 240 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

PREVYMIS 240 mg concentrat steril
letermovir
i.v., **trebuie perfuzat printr-un filtru în linie.**

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

MSD

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru 480 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 480 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă
letermovir

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 24 ml conţine letermovir 480 mg.
Fiecare ml conţine letermovir 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine sodiu şi ciclodextrină.
Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare, **trebuie perfuzat printr-un filtru în linie.**
Pentru o singură utilizare

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/17/1245/004

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului pentru 480 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

PREVYMIS 480 mg concentrat steril
letermovir
i.v., **trebuie perfuzat printr-un filtru în linie.**

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

MSD

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate
PREVYMIS 480 mg comprimate filmate
letermovir

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este PREVYMIS şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi PREVYMIS
3. Cum să luaţi PREVYMIS
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează PREVYMIS
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este PREVYMIS şi pentru ce se utilizează

PREVYMIS este un medicament antiviral eliberat pe bază de prescripție medicală care conţine substanţa activă letermovir.

PREVYMIS este un medicament destinat adulţilor cărora li s-a efectuat recent un transplant de celule stem (măduvă osoasă) sau un transplant de rinichi. Acest medicament ajută la prevenirea bolii cauzate de CMV („virus citomegalic”).

CMV este un virus. Pe majoritatea persoanelor, CMV nu le afectează. Cu toate acestea, dacă sistemul dumneavoastră imunitar este slăbit după ce ați efectuat un transplant de celule stem sau un transplant de rinichi, este posibil să aveți un risc crescut de a vă îmbolnăvi de la CMV.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi PREVYMIS

Nu luaţi PREVYMIS dacă:
- sunteţi alergic la letermovir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- luaţi oricare dintre aceste medicamente:
  - pimozidă - utilizată pentru tratamentul sindromului Tourette
  - alcaloizi din ergot (precum ergotamina şi dihidroergotamina) - utilizaţi pentru tratamentul durerilor de cap de tip migrenă.
- luați următorul produs din plante:
  - sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Nu luați PREVYMIS dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să luați PREVYMIS.

Dacă luați PREVYMIS împreună cu ciclosporină, nu luați următoarele medicamente:
- dabigatran – utilizat pentru cheagurile de sânge
- atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină, pitavastină – utilizate pentru valori mari ale colesterolului

Atenționări și precauții
Dacă luați, și, un medicament pentru valori mari ale colesterolului (vezi lista medicamentelor de la punctul „PREVYMIS împreună cu alte medicamente" de mai jos), trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri musculare inexplicabile sau alte dureri mai ales dacă vă simțiți rău sau aveți febră. Este posibil să fie necesar ca medicamentul să fie înlocuit sau doza să fie modificată. Pentru informații suplimentare, citiți prospectul celuilalt medicament pe care îl luați.

Este posibil să fie necesare teste suplimentare de sânge pentru monitorizarea următoarelor medicamente:
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus
- voriconazol

Copii şi adolescenţi
PREVYMIS nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că PREVYMIS nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

PREVYMIS împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Acest lucru este determinat de faptul că PREVYMIS poate afecta modul în care acţionează alte medicamente, şi alte medicamente pot afecta modul în care acţionează PREVYMIS. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor spune dacă este sigur să luaţi PREVYMIS împreună cu alte medicamente.

Există unele medicamente pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu PREVYMIS (vezi lista de la „Nu luaţi PREVYMIS dacă:").
Există câteva medicamente suplimentare pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu PREVYMIS şi ciclosporină (vezi lista de la „Dacă luați PREVYMIS împreună cu ciclosporină, nu luați următoarele medicamente:").

De asemenea, spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente. Trebuie să procedați astfel deoarece medicul dumneavoastră poate să schimbe medicamentele pe care le luați sau să modifice doza acestor medicamente:
- alfentanil - pentru durere severă
- fentanil - pentru durere severă
- chinidină - pentru ritm anormal al bătăilor inimii
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus - utilizate în prevenirea respingerii transplantului
- voriconazol - pentru infecții fungice
- statine, precum atorvastatină, fluvastină, rosuvastatină, simvastatină, pravastină, pitavastatină - pentru valori mari ale colesterolului
- gliburidă, repaglinidă - pentru concentraţii crescute de zahăr în sânge
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină - pentru crize sau convulsii
- dabigatran, warfarină - pentru subţierea sângelui sau pentru cheagurile de sânge
- midazolam – utilizat ca sedativ
- amiodaronă – utilizată pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii
- contraceptive orale de tip steroidian – pentru contracepție
- omeprazol, pantoprazol – pentru ulcer gastric și alte boli de stomac
- nafcilină – pentru infecții bacteriene
- rifabutină, rifampicină – pentru infecții micobacteriene
- tioridazină – pentru tulburări psihice
- bosentan – pentru presiune crescută a sângelui în vasele de sânge de la nivelul plămânilor
- efavirenz, etravirină, nevirapină, lopinavir, ritonavir – pentru infecția cu HIV

- modafinil – pentru episoadele de somn cu instalare bruscă

Puteţi cere medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă furnizeze o listă cu medicamentele care pot interacţiona cu PREVYMIS.

Sarcina
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte a lua acest medicament. PREVYMIS nu este recomandat în timpul sarcinii. Trebuie să procedați astfel deoarece nu a fost studiată utilizarea acestuia pe perioada sarcinii şi nu se cunoaşte dacă PREVYMIS va dăuna copilului dumneavoastră pe perioada sarcinii.

Alăptarea
Dacă alăptaţi sau intenţionaţi să alăptaţi, adresaţi-vă medicului dumneavoastră înainte a lua acest medicament. În timp ce luați PREVYMIS nu este recomandată alăptarea.Trebuie să procedaţi astfel deoarece nu se cunoaşte dacă PREVYMIS ajunge în lapte şi dacă va fi astfel transmis copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
PREVYMIS poate avea o influență minoră asupra capacității dumneavoastre de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi mai jos pct. 4 „Reacţii adverse posibile”). La unii pacienți, au fost raportate fatigabilitate (senzație de oboseală puternică) sau vertij (senzație de învârtire) pe perioada tratamentului cu PREVYMIS. Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse nu conduceți sau nu utilizați utilaje până când efectul dispare.

PREVYMIS conţine lactoză
PREVYMIS conţine lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte a lua acest medicament.

PREVYMIS conţine sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luaţi PREVYMIS

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Cât de mult să luaţi
Doza recomandată de PREVYMIS este de un comprimat de 480 mg o dată pe zi. Dacă luați, de asemenea, ciclosporină, medicul dumneavoastră va reduce doza de PREVYMIS la un comprimat de 240 mg o dată pe zi.
- Luaţi PREVYMIS la aceeaşi oră în fiecare zi.
- Luaţi medicamentul cu sau fără alimente.

Cum să îl luaţi
- Înghiţiţi comprimatul întreg cu o cantitate suficientă de apă. Nu rupeţi, sfărâmaţi sau mestecaţi comprimatul.

Dacă luaţi mai mult PREVYMIS decât trebuie
Dacă luaţi mai mult PREVYMIS decât trebuie, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi PREVYMIS
Este foarte important să nu uitaţi sau să omiteţi o doză de PREVYMIS.
- Dacă uitaţi să luaţi o doză, luaţi doza omisă imediat ce vă amintiţi. Cu toate acestea, dacă se apropie momentul de administrare a următoarei doze, renunţaţi la doza omisă. Luaţi următoarea doză la ora obişnuită.
- Nu luaţi o doză dublă de PREVYMIS în acelaşi timp pentru a compensa o doză uitată.
- Dacă nu sunteţi sigur cum trebuie să procedaţi, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Nu încetați să luați PREVYMIS
Nu încetați să luați PREVYMIS fără a vă adresa în prealabil medicului dumneavoastră. Aveţi grijă să nu rămâneţi fără PREVYMIS. Acest lucru va oferi medicamentului cea mai bună șansă prin care să vă împiedice să faceți infecția cu CMV, după ce vi s-a efectuat un transplant de celule stem sau un transplant de rinichi.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane
- diaree
- greaţă
- vărsături

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane
- reacţie alergică (hipersensibilitate) – semnele pot include respiraţie şuierătoare, dificultăţi la respiraţie, erupţie trecătoare pe piele sau urticarie, mâncărimi, umflături
- pierderea poftei de mâncare
- modificări ale gustului
- duerere de cap
- senzație de învârtire (vertij)
- durere la nivelul stomacului
- valori anormale ale testelor de laborator care investighează funcția ficatului (adică valori crescute ale enzimelor ficatului)
- spasme musculare
- valori mari ale creatininei din sânge - observate prin testele de sânge
- senzație de oboseală puternică (fatigabilitate)
- umflarea mâinilor sau a picioarelor

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează PREVYMIS

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conține PREVYMIS
Substanţa activă este letermovir. Fiecare comprimat filmat conţine letermovir 240 mg sau letermovir 480 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468), povidonă (E1201), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu (E470b).

Filmul comprimatului

Lactoză monohidrat, hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină (E1518), oxid galben de fer (E172), oxid roşu de fer (doar pentru comprimatele de 480 mg) (E172), ceară carnauba (E903). Vezi pct 2 „PREVYMIS conţine lactoză” şi „PREVYMIS conţine sodiu”.

Cum arată PREVYMIS şi conţinutul ambalajului
PREVYMIS 240 mg comprimat filmat („comprimat”) este un comprimat oval, de culoare galbenă, marcat cu „591” pe o față şi cu logo-ul companiei pe cealaltă față. Comprimatul are o lungime de 16,5 mm şi o lăţime de 8,5 mm.

PREVYMIS 480 mg comprimat filmat („comprimat”) este un comprimat oval, biconvex, de culoare roz, marcat cu „595” pe o față şi cu logo-ul companiei pe cealaltă față. Comprimatul are o lungime de 21,2 mm şi o lăţime de 10,3 mm.

Cele 28x1 comprimate sunt ambalate într-o cutie care conţine blistere tip card din poliamidă/aluminiu/PVC-aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate (în total 28 comprimate).

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Fabricantul
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în {**LL/AAAA**}.

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informații pentru pacient

PREVYMIS 240 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă
PREVYMIS 480 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă
letermovir

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este PREVYMIS şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze PREVYMIS
3. Cum se administrează PREVYMIS
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează PREVYMIS
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este PREVYMIS şi pentru ce se utilizează

PREVYMIS este un medicament antiviral eliberat pe bază de prescripție medicală care conţine substanţa activă letermovir.

PREVYMIS este un medicament destinat adulţilor cărora li s-a efectuat recent un transplant de celule stem (măduvă osoasă) sau un transplant de rinichi. Acest medicament ajută la prevenirea bolii cauzate de CMV („virus citomegalic”).

CMV este un virus. Pe majoritatea persoanelor, CMV nu le afectează. Cu toate acestea, dacă sistemul dumneavoastră imunitar este slăbit după ce ați efectuat un transplant de celule stem sau un transplant de rinichi, este posibil să aveți un risc crescut de a vă îmbolnăvi de la CMV.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze PREVYMIS

Nu trebuie să vi se administreze PREVYMIS dacă:
- sunteţi alergic la letermovir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- luaţi oricare dintre aceste medicamente:
  - pimozidă - utilizată pentru tratamentul sindromului Tourette
  - alcaloizi din ergot (precum ergotamina şi dihidroergotamina) - utilizaţi pentru tratamentul durerilor de cap de tip migrenă.
- luați următorul produs din plante:
  - sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Nu trebuie să vi se administreze PREVYMIS dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteţi sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra PREVYMIS.

Dacă luați PREVYMIS împreună cu ciclosporină, nu luați următoarele medicamente:
- dabigatran – utilizat pentru cheagurile de sânge

- atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină, pitavastină – utilizate pentru valori mari ale colesterolului

Atenționări și precauții
Dacă luați, și, un medicament pentru valori mari ale colesterolului (vezi lista medicamentelor de la punctul „PREVYMIS împreună cu alte medicamente" de mai jos), trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri musculare inexplicabile sau alte dureri mai ales dacă vă simțiți rău sau aveți febră. Este posibil să fie necesar ca medicamentul să fie înlocuit sau doza să fie modificată. Pentru informații suplimentare, citiți prospectul celuilalt medicament pe care îl luați.

Este posibil să fie necesare teste suplimentare de sânge pentru monitorizarea următoarelor medicamente:
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus
- voriconazol

Copii şi adolescenţi
PREVYMIS nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că PREVYMIS nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

PREVYMIS împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Acest lucru este determinat de faptul că PREVYMIS poate afecta modul în care acţionează alte medicamente, şi alte medicamente pot afecta modul în care acţionează PREVYMIS. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor spune dacă este sigur să luaţi PREVYMIS împreună cu alte medicamente.

Există unele medicamente pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu PREVYMIS (vezi lista de la „Nu trebuie să vi se administreze PREVYMIS dacă:").
Există câteva medicamente suplimentare pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu PREVYMIS şi ciclosporină (vezi lista de la „Dacă luați PREVYMIS împreună cu ciclosporină, nu luați următoarele medicamente:").

De asemenea, spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente. Trebuie să procedați astfel deoarece medicul dumneavoastră poate să schimbe medicamentele pe care le luați sau să modifice doza acestor medicamente:
- alfentanil - pentru durere severă
- fentanil - pentru durere severă
- chinidină - pentru ritm anormal al bătăilor inimii
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus - utilizate în prevenirea respingerii transplantului
- voriconazol - pentru infecţii fungice
- statine, precum atorvastatină, fluvastină, rosuvastatină, simvastatină, pravastină, pitavastatină - pentru valori mari ale colesterolului
- gliburidă, repaglinidă - pentru concentraţii crescute de zahăr în sânge
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină - pentru crize sau convulsii
- dabigatran, warfarină - pentru subţierea sângelui sau pentru cheagurile de sânge
- midazolam – utilizat ca sedativ
- amiodaronă – utilizată pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii
- contraceptive orale de tip steroidian – pentru contracepție
- omeprazol, pantoprazol – pentru ulcer gastric şi alte boli de stomac
- nafcilină – pentru infecții bacteriene
- rifabutină, rifampicină – pentru infecții micobacteriene
- tioridazină – pentru tulburări psihice
- bosentan – pentru presiune crescută a sângelui în vasele de sânge de la nivelul plămânilor
- efavirenz, etravirină, nevirapină, lopinavir, ritonavir – pentru infecția cu HIV
- modafinil – pentru episoadele de somn cu instalare bruscă

Puteţi cere medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă furnizeze o listă cu medicamentele care pot interacţiona cu PREVYMIS.

Sarcina
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte a lua acest medicament. PREVYMIS nu este recomandat în timpul sarcinii. Trebuie să procedați astfel deoarece nu a fost studiată utilizarea acestuia pe perioada sarcinii şi nu se cunoaşte dacă PREVYMIS va dăuna copilului dumneavoastră pe perioada sarcinii.

Alăptarea
Dacă alăptaţi sau intenţionaţi să alăptaţi, adresaţi-vă medicului dumneavoastră înainte a lua acest medicament. În timp ce luați PREVYMIS nu este recomandată alăptarea.Trebuie să procedați astfel deoarece nu se cunoaşte dacă PREVYMIS ajunge în lapte şi dacă va fi astfel transmis copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
PREVYMIS poate avea o influență minoră asupra capacității dumneavoastre de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi mai jos pct. 4 Reacţii adverse posibile). La unii pacienți, au fost raportate fatigabilitate (senzație de oboseală puternică) sau vertij (senzație de învârtire) pe perioada tratamentului cu PREVYMIS, Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse nu conduceți sau nu utilizați utilaje până când efectul dispare.

PREVYMIS conţine sodiu
PREVYMIS conţine sodiu. Dacă urmaţi o dietă cu un conţinut redus de sodiu, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze acest medicament.

Fiecare flacon de 240 mg conține 23 mg de sodiu (componenta principală din sărea de bucătărie). Acestă cantitate este echivalentă cu 1,15% din doza zilnică maximă recomandată pentru un adult.

Fiecare flacon de 480 mg conține 46 mg de sodiu (componenta principală din sărea de bucătărie). Acestă cantitate este echivalentă cu 2,30% din doza zilnică maximă recomandată pentru un adult.

PREVYMIS conţine ciclodextrină
Fiecare doză de 240 mg (1 flacon de 12 ml) din acest medicament conține 1800 mg ciclodextrină.
Fiecare doză de 480 mg (1 flacon de 24 ml) din acest medicament conține 3600 mg ciclodextrină.

Dacă aveți o boală de rinichi, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze acest medicament.

3. Cum se administrează PREVYMIS

Doza recomandată de PREVYMIS este de 480 mg o dată pe zi. Dacă luați, de asemenea, ciclosporină, medicul dumneavoastră va reduce doza de PREVYMIS la 240 mg o dată pe zi.
PREVYMIS vi se va administra sub formă de perfuzie (picurare) într-o venă, care va dura aproximativ 1 oră.
PREVYMIS vi se va administra o dată pe zi.

Dacă vi s-a administrat mai mult PREVYMIS decât trebuie
Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeţi că vi s-a administrat prea mult PREVYMIS,.

Dacă nu vă prezentaţi la vizita programată pentru a vi se administra PREVYMIS
Este foarte important să nu uitaţi sau să omiteţi o doză de PREVYMIS.
- Dacă lipsiţi de la vizita programată pentru administrarea PREVYMIS, sunaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră pentru a stabili o altă programare.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane
- diaree
- greaţă
- vărsături

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane
- reacţie alergică (hipersensibilitate) – semnele pot include respiraţie şuierătoare, dificultăţi la respiraţie, erupţie trecătoare pe piele sau urticarie, mâncărimi, umflături
- pierderea poftei de mâncare
- modificări ale gustului
- duerere de cap
- senzație de învârtire (vertij)
- durere la nivelul stomacului
- valori anormale ale testelor de laborator care investighează funcția ficatului (adică valori crescute ale enzimelor ficatului)
- spasme musculare
- valori mari ale creatininei din sânge - observate prin testele de sânge
- senzație de oboseală puternică (fatigabilitate)
- umflarea mâinilor sau a picioarelor

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează PREVYMIS

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea chimică şi fizică soluției diluate în timpul utilizării a fost demonstrată pe durata unui interval de 48 de ore la temperatura de 25°C şi a unui interval de 48 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C şi 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul de timp şi condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească un interval de 24 de ore la temperaturi între 2°C şi 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate şi validate.

Orice cantitate de soluţie neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine PREVYMIS
Substanţa activă este letermovir. Fiecare flacon conţine letermovir 240 mg sau 480 mg. Fiecare ml de concentrat conţine letermovir 20 mg.
Celelalte componente sunt: hidroxipropilbetadex (ciclodextrină), clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (E524), apă pentru preparate injectabile. Vezi pct 2 „PREVYMIS conţine sodiu” şi „PREVYMIS conţine ciclodextrină”.

Cum arată PREVYMIS şi conţinutul ambalajului
PREVYMIS 240 mg şi 480 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid limpede, incolor şi poate conține câteva particule de medicament mici translucide sau albe.
Concentratul pentru soluţie perfuzabilă de 240 mg şi 480 mg este ambalat în flacoane clare din sticlă. Fiecare flacon este ambalat într-o cutie.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Fabricantul
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

Instrucţiuni de administrare pentru PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Flacoanele de PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă sunt destinate unei singure utilizări. Orice cantitate neutilizată rămasă trebuie aruncată.

Administrarea printr-un filtru în linie PES, steril, de 0,2 sau 0,22 microni

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă poate conţine câteva particule de medicament mici translucide sau albe. Administrarea soluției diluate PREVYMIS necesită întotdeauna utilizarea unui filtru în linie PES, steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni, indiferent dacă aceste particule de medicament sunt vizibile în flacon sau în soluția diluată.

Pregătire

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrarea intravenoasă. Instrucţiunile de pregătire şi administrare sunt aceleaşi pentru fiecare dintre doze.

- Inspectaţi conţinutul flaconului înainte de diluare pentru eventuale modificări de culoare sau prezenţa particulelor. PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă este o soluţie limpede, incoloră și poate conține câteva particule de medicament mici translucide sau albe.
- Nu utilizaţi flaconul dacă soluţia este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conţine alte materii în afară de câteva particule mici translucide sau albe.
- Nu utilizați PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă împreună cu pungi de perfuzie şi seturi de perfuzie intravenoasă din materiale ce conțin poliuretan sau plastifiantul dietilhexil-ftalat (DEHP). Materialele care nu conțin ftalat nu conțin nici DEHP.
- Nu agitaţi flaconul cu PREVYMIS.
- Adăugaţi un flacon unidoză (fie de 12 ml (doză de 240 mg) fie de 24 ml (doză de 480 mg)) de PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă la o pungă de perfuzie inravenoasă preumplută cu capacitatea de 250 ml, care conţine soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5% şi amestecaţi soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitaţi.
- După diluare, soluţia de PREVYMIS este limpede şi incoloră până la galbenă. Variaţiile de culoare în acest interval nu afectează calitatea medicamentului. Soluţia diluată trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru depistarea prezenţei particulelor sau a modificărilor de culoare. Aruncaţi soluţia diluată dacă este tulbure, prezintă modificări de culoare sau în cazul în care conţine alte materii în afară de câteva particule mici translucide sau albe. Dacă se adaugă un flacon într-o pungă de perfuzie preumplută pentru administrare intravenoasă, cu capacitatea de 250 ml, intervalul de concentrație final al letermovirului trebuie să fie de 0,9 mg/ml (pentru doza de 240 mg) și de 1,8 mg/mg (pentru doza de 480 mg).

Administrare

- Soluția diluată trebuie administrată printr-un filtru în linie PES, steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni.
- Nu administrați soluția diluată printr-un alt filtru decât un filtru în linie PES, steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni.
- Administraţi numai sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu administraţi prin injectare intravenoasă sau în bolus.
- După diluare, administrați PREVYMIS în perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central sau periferic pe parcursul unei perioade de aproximativ 60 de minute. Administraţi întregul conţinut al pungii de perfuzie intravenoasă.

Soluţii cu administrare intravenoasă şi alte medicamente compatibile

- PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă este compatibil cu soluţiile de clorură de sodiu 0,9% şi soluţiile de glucoză 5%.
- Medicamentele compatibile sunt enumerate mai jos.
- Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor enumerate mai jos.
- PREVYMIS nu trebuie administrat prin aceeaşi linie intravenoasă (sau canulă) împreună cu alte medicamente şi combinaţii de solvenţi, cu excepţia celor enumerate mai jos.

Lista medicamentelor compatibile atunci când PREVYMIS şi medicamentele respective sunt diluate în soluţie de clorură de sodiu 0,9%

- Ampicilină sodică
- Ampicilină sodică/Sulbactam sodic
- Globulină antitimocit
- Caspofungină
- Daptomicină
- Citrat de fentanil
- Fluconazol
- Insulină umană
- Sulfat de magneziu
- Metotrexat
- Micafungină

*Consultați informațiile de prescriere ale medicamentelui pentru confirmarea compatibilității în cazul administrării concomitente.

Lista medicamentelor compatibile atunci când PREVYMIS şi medicamentele respective sunt diluate în soluţie de glucoză 5%

- Amfotericină B (complex lipidic) †
- Anidulafungină
- Anidulafungină
- Cefazolină sodică
- Ceftriaxonă sodică
- Doripenem
- Ceftriaxonă sodică
- Famotidină
- Acid folic
- Ganciclovir sodic
- Hidrocortizon succinat de sodiu
- Morfină sulfat
- Norepinefrină bitartrat
- Pantoprazol sodic
- Clorură de potasiu
- Fosfat de potasiu
- Fosfat de potasiu
- Tacrolimus
- Telavancin
- Tigeciclină

*Consultați informațiile de prescriere ale medicamentelui pentru confirmarea compatibilității în cazul administrării concomitente.

†Amfotericina B (complex lipidic) este compatibilă cu PREVYMIS. Cu toate acestea, amfotericina B (lipozomală) este incompatibilă (vezi pct. 6.2).

Materiale compatibile din compoziţia pungilor de perfuzie şi seturilor de perfuzie intravenoasă

PREVYMIS este compatibil cu următoarele materiale din compoziţia pungilor de perfuzie şi a seturilor de perfuzie intravenoasă. Pungile sau seturile de perfuzie intravenoasă. din orice alte materiale decât cele enumerate mai jos nu trebuie utilizate.

Materiale pentru pungile de perfuzie
Clorură de polivinil (PVC), acetat de etilen-vinil (EVA) şi poliolefină (polipropilenă şi polietilenă)

Materiale pentru seturile de perfuzie
PVC, polietilenă (PE), polibutadienă (PBD), cauciuc siliconic (CS), copolimer butadien stirenic (CBS), copolimer stiren-butadien-stirenic (SBS), polistiren (PS)

Plastifianţi
Tris (2-etilhexil) trimelitat (TOTM), butil benzil fthalat (BBP)

Catetere
Poliuretan radioopac

Medicamente incompatibile

PREVYMIS concentrat pentru soluţie perfuzabilă este incompatibil din punct de vedere fizic cu clorhidrat de amiodaronă, amfotericină B (lipozomal), aztreonam, cefepimă clorhidrat, ciprofloxacină, ciclosporină, clorhidrat de diltiazem, filgrastim, sulfat de gentamicină, levofloxacină, linezolid, lorazepam, clorhidrat de midazolam, micofenolat mofetil sub formă de clorhidrat, ondansetron, palonosetron.

Materiale incompatibile din compoziţia pungilor de perfuzie şi seturilor de perfuzie intravenoasă

PREVYMIS este incompatibil cu plastifianți dietilhexil-ftalat (DEHP) și cu tuburile de perfuzie intravenoasă care conţin poliuretan.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.