

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PREVYMIS 240 mg filmovertrukne tabletter  
PREVYMIS 480 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### PREVYMIS 240 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 240 mg letermovir.

### PREVYMIS 480 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 480 mg letermovir.

### Hjælpesoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 240 mg filmovertrukken tablet indeholder 4 mg lactose (som monohydrat).  
Hver 480 mg filmovertrukken tablet indeholder 6,4 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet (tablet)

### PREVYMIS 240 mg filmovertrukne tabletter

Gul oval tablet, 16,5 mm x 8,5 mm, præget med "591" på den ene side og virksomhedslogo på den anden side.

### PREVYMIS 480 mg filmovertrukne tabletter

Pink oval, bikonveks tablet, 21,2 mm x 10,3 mm, præget med "595" på den ene side og virksomhedslogo på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

PREVYMIS er indiceret til profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

PREVYMIS er indiceret til profylakse mod CMV-sygdom hos CMV-seronegative voksne, som har fået en nyretransplantation fra en CMV-seropositiv donor [D+/R-].

De officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antivirale midler bør følges.

## 4.2 Dosering og administration

Behandlingen med PREVYMIS skal initieres af en læge med erfaring i behandling af patienter, som har gennemgået en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation eller en nyretransplantation.

### Dosering

PREVYMIS fås også som koncentrat til infusionsvæske, opløsning (240 mg og 480 mg).

PREVYMIS tabletter og koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er indbyrdes ombyttelige efter lægens vurdering, og det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Den anbefalede dosis af PREVYMIS er en 480 mg tablet en gang dagligt.

### *HSCT*

Behandlingen med PREVYMIS bør initieres efter HSCT. PREVYMIS kan initieres på transplantationsdagen og senest 28 dage efter HSCT. PREVYMIS kan initieres før eller efter *engraftment* (anslag af transplantatet). Profylaktisk behandling med PREVYMIS skal fortsættes i 100 dage efter HSCT.

Langtidsprofylaktisk behandling med PREVYMIS ud over 100 dage efter HSCT kan være en fordel for nogle patienter med høj risiko for sen CMV-reakivering (se pkt. 5.1). Sikkerhed og virkning ved brug af PREVYMIS i mere end 200 dage er ikke undersøgt i kliniske studier.

### *Nyretransplantation*

Behandlingen med PREVYMIS bør initieres på transplantationsdagen og senest 7 dage efter nyretransplantationen og fortsættes til og med 200 dage efter transplantation.

### *Dosisjustering*

Hvis PREVYMIS administreres samtidigt med ciclosporin, bør dosis af PREVYMIS nedsættes til 240 mg en gang dagligt (se pkt. 4.5 og 5.2).

- Hvis ciclosporin initieres efter opstart med PREVYMIS, bør den efterfølgende dosis af PREVYMIS nedsættes til 240 mg en gang dagligt.
- Hvis ciclosporin seponeres efter opstart med PREVYMIS, bør den efterfølgende dosis af PREVYMIS øges til 480 mg en gang dagligt.
- Hvis doseringen af ciclosporin afbrydes midlertidigt på grund af høje niveauer af ciclosporin, er det ikke nødvendigt at justere dosis af PREVYMIS.

### *Glemte dosis*

Patienterne skal informeres om, at hvis de glemmer at tage en dosis af PREVYMIS, skal de tage den, så snart de kommer i tanke om det. Hvis de ikke kommer i tanke om det, før det er tid til den næste dosis, skal de springe den glemte dosis over og vende tilbage til det normale doseringsskema. Patienterne må ikke tage en dobbeltdosis af deres næste dosis eller tage mere end den ordinerede dosis.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af PREVYMIS på baggrund af alder (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af PREVYMIS på baggrund af let nedsat (Child-Pugh-klasse A) til moderat nedsat (Child-Pugh-klasse B) leverfunktion. PREVYMIS frarådes til patienter med svært nedsat (Child-Pugh-klasse C) leverfunktion (se pkt. 5.2).

### *Kombination af nedsat leverfunktion og nedsat nyrefunktion*

PREVYMIS frarådes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion i kombination med moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales ikke at justere dosis af PREVYMIS hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Der kan ikke gives dosisbefalinger for patienter med terminal nyresygdom (ESRD) med eller uden dialyse. Virkning og sikkerhed er ikke påvist for patienter med ESRD.

### *Pædiatrisk population*

PREVYMIS' sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

## Administration

Oral anvendelse.

Tabletten skal sluges hel og kan tages med eller uden mad. Tabletten må ikke deles, knuses eller tygges.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Administration sammen med pimozid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administration sammen med sekalealkaloider (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administration sammen med perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Når letermovir kombineres med ciclosporin:

Samtidig anvendelse af dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin eller pitavastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Monitorering af CMV-DNA hos HSCT-recipienter

Letermovirs sikkerhed og virkning er klarlagt i et fase 3-studie (P001) hos HSCT-patienter med et negativt CMV-DNA-testresultat forud for initieringen af profylaktisk behandling. CMV-DNA blev monitoreret en gang om ugen indtil uge 14 efter transplantation og herefter hver anden uge indtil uge 24. I tilfælde af klinisk signifikant CMV-DNAæmi eller -sygdom blev profylaktisk behandling med letermovir stoppet, og præemptiv standardbehandling (PET) eller behandling blev initieret. Hos de patienter, som fik initieret profylaktisk behandling med letermovir, og hvis CMV-DNA-test ved *baseline* efterfølgende viste sig at være positiv, kunne profylaktisk behandling fortsættes, hvis PET-kriterierne ikke var opfyldt (se pkt. 5.1).

### Risiko for bivirkninger eller nedsat terapeutisk virkning som følge af lægemiddelinteraktioner

Samtidig anvendelse af PREVYMIS og visse lægemidler kan resultere i dokumenterede eller potentielt signifikante lægemiddelinteraktioner, hvoraf nogle kan føre til:

- mulige klinisk signifikante bivirkninger fra større eksponering for samtidigt anvendte lægemidler eller letermovir.
- signifikant fald i plasmakoncentrationerne af samtidigt anvendte lægemidler, hvilket kan føre til nedsat terapeutisk virkning af det samtidigt anvendte lægemiddel.

Se tabel 1 for anbefalinger vedrørende forebyggelse eller håndtering af disse dokumenterede eller potentielt signifikante lægemiddelinteraktioner, herunder doseringsanbefalinger (se pkt. 4.3 og 4.5).

## Lægemiddelinteraktioner

PREVYMIS bør anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der er CYP3A-substrater med smalle terapeutiske intervaller (f.eks. alfentanil, fentanyl og quinidin), da samtidig administration kan resultere i stigninger i plasmakoncentrationerne af CYP3A-substrater. Nøjede monitorering og/eller dosisjustering af samtidigt administrerede CYP3A-substrater anbefales (se pkt. 4.5).

Øget monitorering af ciclosporin, tacrolimus, sirolimus anbefales generelt i løbet af de første 2 uger efter initiering og afslutning af behandling med letermovir (se pkt. 4.5) samt efter skift af administrationsvej for letermovir.

Letermovir er en moderat induktor af enzymer og transportører. Induktion kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer af nogle metaboliserede og transporterede lægemidler (se pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning anbefales derfor for voriconazol. Samtidig anvendelse af dabigatran skal undgås på grund af risikoen for nedsat virkning af dabigatran.

Letermovir kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der transporteres af OATP1B1/3, såsom mange af statinerne (se pkt. 4.5 og tabel 1).

## Hjælpstoffer

PREVYMIS indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Generel information om forskelle i eksponering mellem forskellige letermovir-regimer

- Den estimerede eksponering for letermovir i plasma er forskellig afhængigt af det anvendte dosisregime (se tabellen i pkt. 5.2). Derfor vil de kliniske konsekvenser af lægemiddelinteraktioner for letermovir være afhængig af, hvilket letermovir-regime der anvendes, og hvorvidt letermovir kombineres med ciclosporin eller ej.
- Kombinationen af ciclosporin og letermovir kan føre til en mere udtalt virkning eller yderligere virkning af samtidigt administrerede lægemidler sammenlignet med letermovir som monoterapi (se tabel 1).

### Andre lægemidlers indvirkning på letermovir

Letermovirs eliminationsveje *in vivo* er biliær udskillelse og glucuronidering. Den relative betydning af disse eliminationsveje er ukendt. Begge eliminationsveje involverer aktiv optagelse i hepatocytten via de hepatiske optagelsestransportører OATP1B1/3. Efter optagelsen medierer UGT1A1 og 3 glucuronidering af letermovir. Letermovir synes også at være genstand for intestinal og hepatiske P-gp- og BCRP-medieret efflux (se pkt. 5.2).

### Induktorer af lægemiddelmetaboliserende enzymer eller transportører

Administration af PREVYMIS (med eller uden cyclosporin) sammen med stærke og moderate induktorer af transportører (f.eks. P-gp) og/eller enzymer (f.eks. UGT'er) anbefales ikke, da det kan medføre subterapeutisk eksponering for letermovir (se tabel 1).

- Eksempler på stærke induktorer er rifampicin, phenytoin, carbamazepin, perikon (*Hypericum perforatum*), rifabutin og phenobarbital.
- Eksempler på moderate induktorer er thioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz og etravirin.

Administration sammen med rifampicin resulterede i en initial stigning i plasmakoncentrationen af letermovir (på grund af OATP1B1/3 og/eller P-gp-hæmning), som ikke er klinisk relevant, efterfulgt af klinisk relevante fald i plasmakoncentrationen af letermovir (på grund af P-gp/UGT-induktion) ved fortsat administration sammen med rifampicin (se tabel 1).

#### Yderligere indvirkninger fra andre lægemidler på letermovir, som er relevant ved kombination med ciclosporin

##### *OATP1B1/3-hæmmere*

Samtidig administration af PREVYMIS og lægemidler, der hæmmer OATP1B1/3-transportører, kan resultere i øget plasmakoncentration af letermovir. Hvis PREVYMIS administreres samtidigt med ciclosporin (en potent OATP1B1/3-hæmmer), er den anbefalede dosis af PREVYMIS 240 mg en gang dagligt (se tabel 1 og pkt. 4.2 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis andre OATP1B1/3-hæmmere tilføjes til letermovir-regimer i kombination med ciclosporin.

- Eksempler på OATP1B1-hæmmere er gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin, og adskillige proteasehæmmere (atazanavir, simeprevir).

##### *P-gp-/BCRP-hæmmere*

*In vitro*-resultater indikerer, at letermovir er et P-gp-/BCRP-substrat. Ændringer i letermovirs plasmakoncentration som følge af itraconazols P-gp-/BCRP-hæmning var ikke klinisk relevante.

#### Letermovirs indvirkning på andre lægemidler

##### *Lægemidler, som hovedsageligt elimineres via metabolisering eller påvirkes af aktiv transport*

Letermovir er en generel induktor af enzymer og transportører *in vivo*. Der kan forventes induktion, medmindre et specifikt enzym eller en specifik transportør også bliver hæmmet (se nedenfor). Derfor kan letermovir potentielt medføre nedsat plasmaeksponering og eventuelt reduceret virkning af samtidigt administrerede lægemidler, som hovedsageligt elimineres via metabolisering eller ved aktiv transport.

Omfanget af den inducerende effekt afhænger af letermovirs administrationsvej, og hvorvidt ciclosporin anvendes samtidigt. Den fulde indvirkning af induktionen kan forventes efter 10-14 dages behandling med letermovir. Den tid, der er nødvendig for at nå *steady state* for et specifikt påvirket lægemiddel, vil også påvirke den tid, der er nødvendig for at nå den fulde indvirkning på plasmakoncentrationen.

*In vitro* er letermovir en hæmmer af CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, og OAT3 ved *in vivo*-relevante koncentrationer. Der foreligger *in vivo*-studier, som har undersøgt nettoeffekten på CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 og yderligere på CYP2C19. Nettoeffekten *in vivo* på andre anførte enzymer og transportører er ukendt. Yderligere information findes nedenfor.

Det vides ikke, om letermovir kan påvirke eksponeringen for piperacillin/tazobactam, amphotericin B og micafungin. Den potentielle interaktion mellem letermovir og disse lægemidler er ikke undersøgt. Der er en teoretisk risiko for nedsat eksponering som følge af induktion, men effektens omfang og herved den kliniske relevans kendes ikke på nuværende tidspunkt.

##### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP3A*

Letermovir er en moderat CYP3A-hæmmer *in vivo*. Samtidig administration af PREVYMIS og oral midazolam (et CYP3A-substrat) resulterer i en stigning i plasmakoncentrationen af midazolam på 2 til 3 gange. Samtidig administration af PREVYMIS kan resultere i en klinisk relevant stigning i plasmakoncentrationen af de samtidigt administrerede CYP3A-substrater (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

- Eksempler på sådanne lægemidler er visse typer immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA-reduktasehæmmere og amiodaron (se tabel 1). Pimozid og sekalealkaloider er kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Omfanget af CYP3As hæmmende effekt afhænger af letermovirs administrationsvej, og hvorvidt ciclosporin anvendes samtidigt.

Som følge af tidsafhængig hæmning og simultan induktion kan nettoeffekten af den enzymatiske hæmning først nås efter 10-14 dage. Den tid, der er nødvendig for at nå *steady state* for et specifikt påvirket lægemiddel, vil også have indflydelse på den tid, der er nødvendig for at nå den fulde effekt på plasmakoncentrationen. Ved behandlingsophør tager det 10-14 dage før den hæmmende effekt er forsvundet. Hvis der udføres monitorering, anbefales det de første 2 uger efter initiering og afslutning af behandling med letermovir (se pkt. 4.4) samt efter skift af administrationsvej for letermovir.

#### *Lægemidler, der transporteres af OATP1B1/3*

Letermovir hæmmer OATP1B1/3-transportører. Administration af PREVYMIS og substrater for OATP1B1/3-transportører kan resultere i en klinisk relevant stigning i plasmakoncentrationen af de samtidigt administrerede OATP1B1/3-substrater.

- Eksempler på sådanne lægemidler er HMG-CoA-reduktasehæmmere, fexofenadin, repaglinid og glyburid (se tabel 1). Ved sammenligning med et letermovir-regime administreret uden ciclosporin er indvirkningen mere udtalt efter intravenøs administration af letermovir end efter oral administration af letermovir.

Omfanget af OATP1B1/3-hæmning på samtidigt administrerede lægemidler er sandsynligvis større, når PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin (en potent OATP1B1/3-hæmmer). Dette skal tages i betragtning, når der skiftes letermovir-regime under behandlingen med et OATP1B1/3-substrat.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2C9 og/eller CYP2C19*

Samtidig administration af PREVYMIS og voriconazol (et CYP2C19-substrat) resulterer i signifikant nedsat plasmakoncentration af voriconazol, hvilket indikerer, at letermovir er en CYP2C19-induktor. CYP2C9 induceres sandsynligvis også. Letermovir har potentiale til at nedsætte eksponeringen for CYP2C9- og/eller CYP2C19-substrater, hvilket potentielt resulterer i subterapeutiske niveauer.

- Eksempler på sådanne lægemidler er warfarin, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (se tabel 1).

Indvirkningen forventes at være mindre udtalt for oralt administreret letermovir uden ciclosporin end for intravenøst administreret letermovir med eller uden ciclosporin, eller oralt administreret letermovir med ciclosporin. Dette skal tages i betragtning, når der skiftes letermovir-regime under behandling med et CYP2C9- eller CYP2C19-substrat. Se også den generelle information om induktion ovenfor vedrørende tidsforløb for interaktion.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8*

Letermovir hæmmer CYP2C8 *in vitro*, men kan også inducere CYP2C8 på basis af dets induktionspotentiale. Nettoeffekten *in vivo* er ukendt.

- Et eksempel på et lægemiddel, som hovedsageligt elimineres af CYP2C8, er repaglinid (se tabel 1). Samtidig anvendelse af repaglinid og letermovir med eller uden ciclosporin anbefales ikke.

#### *Lægemidler, der transporteres af intestinal P-gp*

Letermovir er en induktor af intestinal P-gp. Administration af PREVYMIS kan medføre et klinisk relevant fald i plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, såsom dabigatran og sofosbuvir, som transporteres af intestinal P-gp i signifikant grad.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6, UGT1A1 eller transporteres af BCRP eller OATP2B1*

Letermovir er en generel induktor *in vivo*, men er også blevet observeret hæmme CYP2B6, UGT1A1, BCRP og OATP2B1 *in vitro*. Nettoeffekten *in vivo* er ukendt. Derfor kan plasmakoncentrationen af lægemidler, som er substrater for disse enzymer eller transportører, stige eller falde, når de administreres sammen med letermovir. Det tilrådes at foretage yderligere monitorering; se produktresuméet for sådanne lægemidler.

- Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6, er bupropion.
- Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af UGT1A1, er raltegravir og dolutegravir.
- Eksempler på lægemidler, der transporteres af BCRP, er rosuvastatin og sulfasalazin.
- Et eksempel på et lægemiddel, der transporteres af OATP2B1, er celioprolol.

### Lægemidler, der transporteres af den renale transportør OAT3

*In vitro*-data indikerer, at letermovir er en OAT3-hæmmer; derfor kan letermovir være en OAT3-hæmmer *in vivo*. Plasmakoncentrationen for de lægemidler, som transporteres af OAT3, kan øges.  
- Eksempler på lægemidler, der transporteres af OAT3, er ciprofloxacin, tenofovir, imipenem og cilastin.

### Generel information

Hvis der foretages dosisjustering af samtidigt anvendte lægemidler på grund af behandling med PREVYMIS, bør doserne genjusteres, når behandlingen med PREVYMIS er afsluttet. En dosisjustering kan også være nødvendig ved skift af administrationsvej eller immunsuppressivum.

Tabel 1 indeholder en oversigt over dokumenterede eller potentielt klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner. De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier, som er udført med PREVYMIS, eller de er lægemiddelinteraktioner, der forudses at kunne forekomme med PREVYMIS (se pkt. 4.3, 4.4, 5.1 og 5.2).

**Tabel 1: Lægemiddelinteraktioner med andre lægemidler og dosisbefalinger. Bemærk, at tabellen ikke er udtømmende, men giver eksempler på klinisk relevante interaktioner. Se også den generelle tekst vedrørende lægemiddelinteraktioner ovenfor.**

**Medmindre andet er angivet, er der udført interaktionsstudier med oralt letermovir uden ciclosporin. Bemærk, at interaktionspotentialet og de kliniske konsekvenser kan være forskellige, afhængigt af om letermovir administreres oralt eller intravenøst og om ciclosporin anvendes samtidigt. Ved skift af administrationsvej eller ved skift af immunsuppressivum skal anbefalingen vedrørende samtidig administration revurderes.**

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>Antibiotika</b>		
nafcillin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Nafcillin kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og nafcillin anbefales ikke.
<b>Antimykotika</b>		
fluconazol (400 mg enkeldosis)/lettermovir (480 mg enkeldosis)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Interaktion ved <i>steady state</i> er ikke undersøgt. Forventet: ↔ fluconazole ↔ letermovir	Dosisjustering er ikke nødvendig.



<b>Samtidigt anvendt lægemiddel</b>	<b>Indvirkning på koncentration<sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C<sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS</b>
itraconazol (200 mg oralt en gang dagligt/ letermovir (480 mg oralt en gang dagligt)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
posaconazol <sup>‡</sup> (300 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
voriconazol <sup>‡</sup> (200 mg to gange dagligt)/ letermovir (480 mg dagligt)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19-induktion)	Hvis samtidig administration er nødvendig, anbefales terapeutisk lægemiddelovervågning for voriconazol de første 2 uger efter initiering eller afslutning af behandling med letermovir samt efter skift af administrationsvej for letermovir eller immunsuppressivum.
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
rifabutin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Rifabutin kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og rifabutin anbefales ikke.
rifampicin		
(600 mg oral enkeltdosis)/ letermovir (480 mg oral enkeltdosis)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (OATP1B1/3 og/eller P-gp- hæmning)	Multiple doser rifampicin nedsætter plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og rifampicin anbefales ikke.
(600 mg intravenøs enkeltdosis/ letermovir (480 mg oral enkeltdosis)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (OATP1B1/3 og/eller P-gp- hæmning)	
(600 mg oralt en gang dagligt)/ letermovir (480 mg oralt en gang dagligt)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Summen af OATP1B1/3 og/eller P-gp-hæmning og P-gp/UGT- induktion)	

<b>Samtidigt anvendt lægemiddel</b>	<b>Indvirkning på koncentration<sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C<sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS</b>
(600 mg oralt en gang dagligt (24 timer efter rifampicin)) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg oralt en gang dagligt)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (P-gp/UGT-induktion)	
<b>Antipsykotika</b>		
thioridazin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Thioridazin kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og thioridazin anbefales ikke.
<b>Endothelin-receptorantagonister</b>		
bosentan	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Bosentan kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og bosentan anbefales ikke.
<b>Antivirale midler</b>		
aciclovir <sup>‡</sup> (400 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
valaciclovir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ valaciclovir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<b>Naturlægemidler</b>		
perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Perikon kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og perikon er kontraindiceret.
<b>Hiv-lægemidler</b>		
efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir (P-gp/UGT-induktion)  ↑ eller ↓ efavirenz (CYP2B6-hæmning eller -induktion)	Efavirenz kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og efavirenz anbefales ikke.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Disse antivirale midler kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og disse antivirale midler anbefales ikke.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>HMG-CoA-reduktasehæmmere</b>		
atorvastatin* (20 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A-, OATP1B1/3-hæmning)	Statinrelaterede bivirkninger, f.eks. myopati, bør monitoreres nøje. Atorvastatin-dosis må ikke overstige 20 mg dagligt ved administration sammen med PREVYMIS <sup>#</sup> .  Selvom det ikke er undersøgt: ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin forventes stigningen i plasmakoncentrationen af atorvastatin at være højere end med PREVYMIS alene. Atorvastatin er kontraindiceret, når PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehæmmere  (CYP3A-, OATP1B1/3-hæmning)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationen af disse statiner væsentligt. Samtidig administration anbefales ikke med PREVYMIS alene.  Når PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin, er anvendelse af disse statiner kontraindiceret.
fluvastatin, pravastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehæmmere  (OATP1B1/3- og/eller BCRP-hæmning)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationerne af statiner.  Når PREVYMIS administreres sammen med disse statiner, kan det være nødvendigt at reducere dosis af statiner <sup>#</sup> . Statinrelaterede bivirkninger, f.eks. myopati, bør monitoreres nøje.  Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin frarådes pravastatin, mens en dosisreduktion af fluvastatin kan være nødvendig <sup>#</sup> . Statinrelaterede bivirkninger, f.eks. myopati, bør monitoreres nøje.
<b>Immunsuppressiva</b>		
ciclosporin (50 mg enkeltdosis)/ letermovir (240 mg dagligt)	↑ ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19)  (CYP3A-hæmning)	Hvis PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin, skal dosis af PREVYMIS nedsættes til 240 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 5.1).
ciclosporin (200 mg enkeltdosis)/ letermovir (240 mg dagligt)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3-hæmning)	Der bør foretages hyppig monitorering af ciclosporinkoncentrationen i fuldblod under behandlingen, ved skift af administrationsvej for PREVYMIS og ved seponering af PREVYMIS, og ciclosporin-dosis skal justeres i overensstemmelse hermed <sup>#</sup> .

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
mycophenolatmofetil (1 g enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↔ mycophenolsyre AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (CYP3A-hæmning)  Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ letermovir	Der bør foretages hyppig monitorering af sirolimuskoncentrationen i fuldblod under behandlingen, ved skift af administrationsvej for PREVYMIS og ved seponering af PREVYMIS, og sirolimus-dosis skal justeres i overensstemmelse hermed <sup>#</sup> .  Det anbefales at udføre hyppig monitorering af sirolimuskoncentrationen ved initiering eller seponering af samtidig administration af ciclosporin og PREVYMIS.  Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin henvises også til produktresuméet for sirolimus for specifikke doseringsanbefalinger vedrørende brug af sirolimus sammen med ciclosporin.  Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin kan stigningen i sirolimuskoncentrationen være højere end med PREVYMIS alene.
tacrolimus (5 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86)  (CYP3A-hæmning)	Der bør foretages hyppig monitorering af tacrolimuskoncentrationen i fuldblod under behandlingen, ved skift af administrationsvej for PREVYMIS og ved seponering af PREVYMIS, og tacrolimus-dosis skal justeres i overensstemmelse hermed <sup>#</sup> .
tacrolimus (5 mg enkeltdosis)/ letermovir (80 mg to gange dagligt)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1)	
<b>Orale kontraktiva</b>		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) enkeltdosis/ letermovir (480 mg dagligt)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)  ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
Andre systemisk virkende orale kontrceptive steroider	Risiko for ↓ kontrceptive steroider	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationerne af andre orale kontrceptive steroider og derved påvirkes deres virkning. For at sikre tilstrækkelig kontraktiv virkning med et oralt kontraktivum skal der vælges præparater indeholdende EE og LNG.
<b>Antidiabetika</b>		
repaglinid	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ eller ↓ repaglinid  (CYP2C8-induktion, CYP2C8- og OATP1B-hæmning)	Letermovir kan øge eller nedsætte plasmakoncentrationerne af repaglinid. (Nettoeffekten er ukendt).  Samtidig anvendelse anbefales ikke.  Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin forventes plasmakoncentrationen af repaglinid at stige som følge af yderligere OATP1B-hæmning af ciclosporin. Samtidig anvendelse anbefales ikke <sup>#</sup> .
glyburid	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ glyburid  (OATP1B1/3-hæmning, CYP3A-hæmning, CYP2C9-induktion)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationerne af glyburid.  Der anbefales hyppig monitorering af glucosekoncentrationerne de første 2 uger efter initiering eller afslutning af behandling med letermovir samt efter skift af administrationsvej for letermovir.  Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin henvises også til produktresuméet for glyburid for specifikke doseringsanbefalinger.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>Antiepileptika (se også generel tekst)</b>		
carbamazepin, phenobarbital	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Carbamazepin eller phenobarbital kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og carbamazepin eller phenobarbital anbefales ikke.
phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)  ↓ phenytoin  (CYP2C9/19-induktion)	Phenytoin kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir.  Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationerne af phenytoin.  Samtidig administration af PREVYMIS og phenytoin anbefales ikke.
<b>Orale antikoagulantia</b>		
warfarin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ warfarin  (CYP2C9-induktion)	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationerne af warfarin.  Der bør foretages hyppig monitorering af INR (International Normaliseret Ratio), når warfarin administreres sammen med PREVYMIS <sup>#</sup> . Monitorering anbefales de første 2 uger efter initiering eller afslutning af behandling med letermovir samt efter skift af administrationsvej for letermovir eller immunsuppressivum.
dabigatran	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ dabigatran  (intestinal P-gp-induktion)	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationerne af dabigatran og kan reducere virkningen af dabigatran. Samtidig anvendelse af dabigatran skal undgås på grund af risikoen for nedsat virkning af dabigatran.  Dabigatran er kontraindiceret, når PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>Sedativa</b>		
<p>midazolam (1 mg intravenøs enkeltdosis)/ letermovir (240 mg oralt en gang dagligt)</p> <p>midazolam (2 mg oral enkeltdosis)/ letermovir (240 mg oralt en gang dagligt)</p>	<p>↑ midazolam</p> <p>Intravenøs: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C<sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>Oral: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C<sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(CYP3A-hæmning)</p>	<p>Der bør foretages nøje klinisk monitorering for respiratorisk depression og/eller langvarig sedation under samtidig administration af PREVYMIS og midazolam. Dosisjustering af midazolam bør overvejes<sup>#</sup>. Stigningen i plasmakoncentrationen af midazolam kan være højere, når oralt midazolam administreres sammen med letermovir ved den kliniske dosis end med den undersøgte dosis.</p>
<b>Opioid-agonister</b>		
<p>Eksempler: alfentanil, fentanyl</p>	<p>Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ CYP3A-metaboliserede opioider (CYP3A-hæmning)</p>	<p>Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger relateret til disse lægemidler under samtidig administration. Dosisjustering af CYP3A-metaboliserede opioider kan være nødvendig<sup>#</sup> (se pkt. 4.4). Monitorering anbefales også ved skift af administrationsvej.</p> <p>Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin kan stigningen i plasmakoncentrationen af CYP3A-metaboliserede opioider være højere. Der bør foretages nøje klinisk monitorering for respiratorisk depression og/eller langvarig sedation under samtidig administration af PREVYMIS i kombination med ciclosporin og alfentanil eller fentanyl. Se det tilhørende produktresumé (se pkt. 4.4).</p>

<b>Samtidigt anvendt lægemiddel</b>	<b>Indvirkning på koncentration<sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C<sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS</b>
<b>Antiarytmika</b>		
amiodaron	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ amiodaron  (primært CYP3A-hæmning og CYP2C8-hæmning eller -induktion)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationen af amiodaron.  Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger relateret til amiodaron under samtidig administration. Der bør foretages hyppig monitorering af amiodaronkoncentrationen, når amiodaron administreres sammen med PREVYMIS <sup>#</sup> .
quinidin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ quinidin  (CYP3A-hæmning)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationerne af quinidin.  Der bør foretages nøje klinisk monitorering under samtidig administration af PREVYMIS og quinidin. Se det tilhørende produktresumé <sup>#</sup> .
<b>Kardiovaskulære lægemidler</b>		
digoxin <sup>‡</sup> (0,5 mg enkeltdosis)/ letermovir (240 mg to gange dagligt)	↔ digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp-induktion)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<b>Protonpumpehæmmere</b>		
omeprazol	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ omeprazol  (CYP2C19-induktion)  Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationer af CYP2C19- substrater.  Klinisk monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.
pantoprazol	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ pantoprazol  (sandsynligvis pga. CYP2C19- induktion)  Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationer af CYP2C19- substrater.  Klinisk monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.



Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>Midler mod narkolepsi</b>		
modafinil	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Modafinil kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og modafinil anbefales ikke.
<p>*Denne tabel er ikke udtømmende.  <sup>†</sup>↓ = fald, ↑ = stigning.  ↔ = ingen klinisk relevant ændring.  <sup>‡</sup> Envejsinteraktionsstudie til vurdering af letermovirs indvirkning på det samtidigt administrerede lægemiddel.  <sup>§</sup> Disse data er rifampicins indvirkning på letermovir 24 timer efter sidste rifampicindosis.  <sup>#</sup>Se det tilhørende produktresumé.</p>		

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af letermovir til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

PREVYMIS bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

#### Amning

Det er ukendt, om letermovir udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at letermovir udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med PREVYMIS skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der var ingen indvirkning på fertiliteten hos hunrotter. Der blev observeret irreversibel testikeltoksicitet og nedsat fertilitet hos hanrotter, men ikke hos hannus eller hanaber.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

PREVYMIS kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Træthed og vertigo er rapporteret hos nogle patienter under behandlingen med PREVYMIS, hvilket kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af PREVYMIS' sikkerhed blev baseret på tre kliniske fase 3-studier.

#### *HSCT*

I P001 fik 565 HSCT-recipienter PREVYMIS eller placebo til og med uge 14 efter transplantation og blev fulgt med hensyn til sikkerhed til og med uge 24 efter transplantation (se pkt. 5.1). De hyppigst rapporterede bivirkninger, der forekom hos mindst 1 % af forsøgspersonerne i PREVYMIS-gruppen og med en højere hyppighed i forhold til placebo, var kvalme (7,2 %), diarré (2,4 %) og opkastning (1,9 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering af PREVYMIS, var: kvalme (1,6 %), opkastning (0,8 %) og abdominalsmerter (0,5 %).

I P040 fik 218 HSCT-recipienter PREVYMIS eller placebo fra uge 14 (~100 dage) til og med uge 28 (~200 dage) efter HSCT og blev fulgt med hensyn til sikkerhed til og med uge 48 efter HSCT (se pkt. 5.1). De indberettede bivirkninger var sammenlignelige med sikkerhedsprofilen for PREVYMIS som karakteriseret i studie P001.

#### *Nyretransplantation*

I P002 fik 292 recipienter af en nyretransplantation PREVYMIS til og med uge 28 (~200 dage) efter transplantation (se pkt. 5.1).

### Bivirkningstabel

Nedenstående bivirkninger blev identificeret hos patienter, der fik PREVYMIS i kliniske studier. Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret på følgende måde: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eller Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tablet 2: Bivirkninger identificeret med PREVYMIS**

<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger</b>
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig	overfølsomhed
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Ikke almindelig	appetitløshed
<i>Nervesystemet</i>	
Ikke almindelig	dysgeusi, hovedpine
<i>Øre og labyrint</i>	
Ikke almindelig	vertigo
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	kvalme, diarré, opkastning
Ikke almindelig	abdominalsmerter
<i>Lever og galdeveje</i>	
Ikke almindelig	forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Ikke almindelig	muskelkramper
<i>Nyrer og urinveje</i>	
Ikke almindelig	forhøjet kreatinin i blodet
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Ikke almindelig	træthed, perifert ødem

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med overdosering med PREVYMIS hos mennesker. Under kliniske fase 1-studier fik 86 raske forsøgspersoner doser af PREVYMIS fra 720 mg/dag til 1.440 mg/dag i op til 14 dage. Bivirkningsprofilen var sammenlignelig med bivirkningsprofilen ved den kliniske dosis på 480 mg/dag. Der findes ingen specifik modgift i tilfælde af overdosering med PREVYMIS. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for bivirkninger, og passende symptomatisk behandling iværksættes.

Det vides ikke, om dialyse vil resultere i signifikant fjernelse af PREVYMIS fra det systemiske kredsløb.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AX18

#### Virkningsmekanisme

Letermovir hæmmer CMV-DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA. Letermovir påvirker dannelsen af genomer med reel enhedslængde og interfererer med modning af virioner.

#### Antiviral aktivitet

Letermovirs mediane EC<sub>50</sub>-værdi mod en samling af kliniske CMV-isolater i en cellekulturmodel af infektion var 2,1 nM (interval=0,7 nM til 6,1 nM, n=74).

#### Viral resistens

##### *I cellekultur*

CMV-generne UL51, UL56 og UL89 koder for underenheder af CMV-DNA-terminase. CMV-mutanter med nedsat følsomhed over for letermovir er blevet bekræftet i cellekultur. EC<sub>50</sub>-værdierne for rekombinante CMV-mutanter, der udtrykker substitutioner, opstår i pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) og pUL89 (N320H, D344E) var 1,6 til <10 gange højere end værdierne for vildtype-referenceviruset; disse substitutioner er sandsynligvis ikke klinisk relevante. EC<sub>50</sub>-værdierne for rekombinante CMV-mutanter, der udtrykker pUL51-substitution A95V eller pUL56-substitutionerne N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S og R369T var 10 til 9.300 gange højere end værdierne for vildtype-referenceviruset; nogle af disse substitutioner er set hos patienter, der har oplevet profylaksesvigt i kliniske studier (se nedenfor).

##### *I kliniske studier*

I et fase 2b-studie, hvor doser af letermovir på 60, 120 eller 240 mg/dag eller placebo i op til 84 dage blev vurderet hos 131 HSCT-recipienter, blev der foretaget DNA-sekvensanalyse af et udvalgt område af UL56 (aminosyre 231 til 369) på prøver indhentet fra 12 letermovir-behandlede forsøgspersoner, der oplevede profylaksesvigt, og hvis prøver var tilgængelige for analyse. En forsøgsperson (der fik 60 mg/dag) havde en letermovir-resistent genotypevariant (GV) (V236M).

I et fase 3-studie (P001) blev der foretaget DNA-sekvensanalyse af de fulde kodningsområder af UL56 og UL89 på prøver indhentet fra 40 letermovir-behandlede forsøgspersoner i det fulde analysesæt (FAS)-populationen, der oplevede profylaksesvigt, og hvis prøver var tilgængelige for analyse. To forsøgspersoner havde letermovir-resistent GV, begge med substitutioner der opstod i pUL56. Den ene forsøgsperson havde substitutionen V236M, og den anden forsøgsperson havde substitutionen E237G. En anden forsøgsperson, som havde detekterbar CMV DNA ved *baseline* (og derfor ikke var i FAS-populationen), fik pUL56-substitutionerne C325W og R369T efter seponering af letermovir.

I et fase 3-studie (P040) blev der foretaget DNA-sekvensanalyse af de fulde kodningsområder af UL51, UL56 og UL89 på prøver indhentet fra 32 forsøgspersoner (uanset behandlingsgruppe), der oplevede profylaksesvigt eller som udgik af studiet før tid med CMV-viræmi. Der blev ikke detekteret letermovir-resistensassocierede substitutioner over den validerede analysegrænseværdi på 5 %.

I et fase 3-studie (P002) blev der foretaget DNA-sekvensanalyse af de fulde kodningsområder af UL51, UL56 og UL89 på prøver indhentet fra 52 letermovir-behandlede forsøgspersoner, der oplevede CMV-sygdom eller som udgik af studiet før tid med CMV-viræmi. Der blev ikke detekteret letermovir-resistensassocierede substitutioner over den validerede analysegrænseværdi på 5 %.

### Krydsresistens

Krydsresistens er ikke sandsynlig med lægemidler med en anden virkningsmekanisme. Letermovir er fuldt aktiv mod virale populationer med substitutioner, der giver resistens over for CMV-DNA-polymerasehæmmere (ganciclovir, cidofovir og foscarnet). Et panel af rekombinante CMV-stammer med substitutioner, der giver resistens over for letermovir, var fuldt følsomme over for cidofovir, foscarnet og ganciclovir med undtagelse af en rekombinant stamme med pUL56 E237G substitution, som giver 2,1 gange mindre ganciclovir-følsomhed i forhold til vildtype.

### Kardiel elektrofysiologi

Indvirkningen af letermovir på QTc-intervallet ved doser på op til 960 mg givet intravenøst blev vurderet i et randomiseret, placebo- og aktivkontrolleret (400 mg moxifloxacin givet oralt), tilbundsående 4-perioders-overkrydsnings-QT-studie med enkeltdoser hos 38 raske forsøgspersoner. Letermovir forlænger ikke QTc-intervallet i klinisk relevant grad efter den intravenøse 960 mg dosis, og plasmakoncentrationerne er ca. 2 gange højere end ved den intravenøse 480 mg dosis.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation*

##### *P001: Profylakse til og med uge 14 (~100 dage) efter HSCT*

Med henblik på at vurdere profylakse med letermovir som en forebyggelsesstrategi mod CMV-infektion eller -sygdom blev letermovirs virkning vurderet i et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (P001) hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen HSCT. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage enten letermovir med en dosis på 480 mg en gang dagligt justeret til 240 mg, når det blev administreret samtidigt med ciclosporin, eller placebo. Randomiseringen blev stratificeret efter forsøgssted og risiko (høj *versus* lav) for CMV-reakivering på tidspunktet for indtrædelse i studiet. Letermovir blev initieret efter HSCT (dag 0-28 efter HSCT) og fortsatte til og med uge 14 efter HSCT. Letermovir blev administreret enten oralt eller intravenøst; dosis af letermovir var den samme uanset administrationsvej. Forsøgspersonerne blev monitoreret til og med uge 24 efter HSCT for det primære virkningsmål med fortsat opfølgning til og med uge 48 efter HSCT.

Forsøgspersonerne blev monitoreret for CMV-DNA en gang om ugen indtil uge 14 efter HSCT og herefter hver anden uge indtil uge 24 efter HSCT, med initiering af præemptiv CMV-standardbehandling, hvis CMV-DNAæmi blev anset for at være klinisk signifikant. Forsøgspersonerne fortsatte opfølgningen til og med uge 48 efter HSCT.

Af de 565 behandlede forsøgspersoner fik 373 forsøgspersoner letermovir (herunder 99 forsøgspersoner, der fik mindst en intravenøs dosis), og 192 fik placebo (herunder 48 forsøgspersoner, der fik mindst en intravenøs dosis). Mediantiden til opstart med letermovir var 9 dage efter transplantation. 37 % af forsøgspersonerne havde *engraftment* ved *baseline*. Medianalderen var 54 år (interval: 18-78 år), 56 (15,0 %) forsøgspersoner var 65 år eller derover, 58 % var mænd, 82 % var kaukasiere, 10 % var asiater, 2 % var sorte eller afrikanere, og 7 % var latinamerikanere. Ved *baseline* fik 50 % af forsøgspersonerne et myeloablativt regime, 52 % fik ciclosporin, og 42 % fik tacrolimus. De mest almindelige primære årsager til transplantation var akut myeloid leukæmi (38 %), myeloblastisk syndrom (15 %) og lymfom (13 %). 12 % af forsøgspersonerne var CMV-DNA-positive ved *baseline*.

Ved *baseline* havde 31 % af forsøgspersonerne en høj risiko for reaktivering, hvilket var defineret ud fra et eller flere af følgende kriterier: humant leukocyt-antigen (HLA)-beslægtet (søster eller bror) donor med mindst et mismatch ved et af følgende tre HLA-gen-loci: HLA-A, -B eller -DR, haploidentisk donor; ubeslægtet donor med mindst et mismatch ved et af følgende fire HLA-gen-loci: HLA-A, -B, -C og -DRB1; brug af navlestrengsblod som stamcellekilde; brug af transplantater udtømt for T-celler *ex vivo*; *graft-versus-host*-sygdom (GVHD) af grad 2 eller højere, som kræver behandling med systemiske kortikosteroider.

#### *Primært virkningsmål*

Det primære virkningsmål for klinisk signifikant CMV-infektion i P001 blev defineret ud fra forekomsten af CMV-DNAæmi, som indikerer præemptiv behandling (PET) mod CMV eller forekomst af CMV-sygdom i målorgan. *Non-Completer = Failure* (NC = F)-metoden blev benyttet, hvor forsøgspersoner, der udgik af studiet før uge 24 efter HSCT eller havde et manglende resultat i uge 24 efter HSCT, blev medregnet som *failure*.

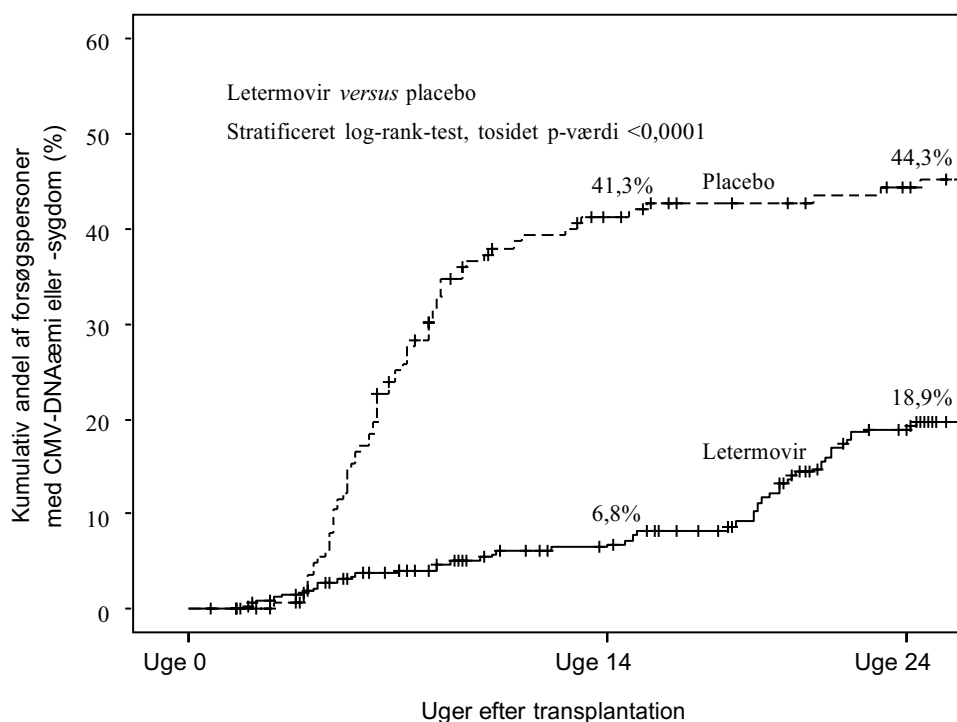
Det blev påvist, at letermovir havde bedre (superior) virkning end placebo i analysen af det primære virkningsmål, som vist i tabel 3. Den estimerede behandlingsforskel på -23,5 % var statistisk signifikant (ensidet p-værdi < 0,0001).

**Tabel 3: P001: Virkningsresultater hos HSCT-recipienter (NC = F-metoden, FAS-population)**

Parameter	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Primært virkningsmål (andel forsøgspersoner med profylaksesvigt i uge 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Årsager til <i>failure</i> <sup>†</sup>		
Klinisk signifikant CMV-infektion	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNAæmi, som indicerer anti-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-sygdom i målorgan	5 (1,5)	3 (1,8)
Udgik af studiet	56 (17,2)	27 (15,9)
Manglende resultat	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratumjusteret behandlingsforskel (letermovir-placebo) <sup>§</sup>		
Forskel (95 % CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-værdi	< 0,0001	
<p><sup>†</sup> Kategorierne for <i>failure</i> udelukker hinanden og er baseret på hierarkiet af kategorier i den anførte rækkefølge.</p> <p><sup>§</sup> 95 % konfidensintervaller og p-værdi for behandlingsforskel i procent respons blev beregnet ved hjælp af en stratumjusteret Mantel-Haenszel-metode med forskellen vægtet efter det harmoniske gennemsnit af stikprøvestørrelse pr. arm for hvert stratum (høj eller lav risiko). En ensidet p-værdi på <math>\leq 0,0249</math> blev brugt til at angive statistisk signifikans.</p> <p>FAS = Fuldt analysesæt; FAS omfatter randomiserede forsøgspersoner, der fik mindst en dosis studiemedicin, og omfatter ikke forsøgspersoner med detekterbart CMV-DNA ved <i>baseline</i>. Metode til håndtering af manglende værdier: <i>Non-Completer = Failure</i> (NC = F)-metoden. Med NC = F-metoden blev <i>failure</i> defineret som alle forsøgspersoner med klinisk signifikant CMV-infektion eller som udgik af studiet før tid eller havde et manglende resultat ved besøget i uge 24 efter transplantation.</p> <p>N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe.</p> <p>n (%)=Antal forsøgspersoner i procent i hver underkategori.</p> <p>Bemærk: Andelen af forsøgspersoner med detekterbart viralt CMV-DNA på dag 1, som udviklede klinisk signifikant CMV-infektion i letermovir-gruppen, var 64,6 % (31/48) sammenlignet med 90,9 % (20/22) i placebogruppen til og med uge 24 efter HSCT. Den estimerede forskel (95 % CI for forskellen) var -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), med en nominal ensidet p-værdi &lt;0,0048.</p>		

Faktorer associeret med CMV-DNAæmi efter uge 14 efter HSCT blandt letermovir-behandlede forsøgspersoner omfattede høj risiko for CMV-reaktivering ved *baseline*, GVHD, brug af kortikosteroider og negativ CMV-serostatus hos donor.

**Figur 1: P001: Kaplan-Meier-kurver for tid til initiering af anti-CMV PET eller indtræden af CMV-sygdom i målorgan til og med uge 24 efter transplantation hos HSCT-recipienter (FAS-population)**

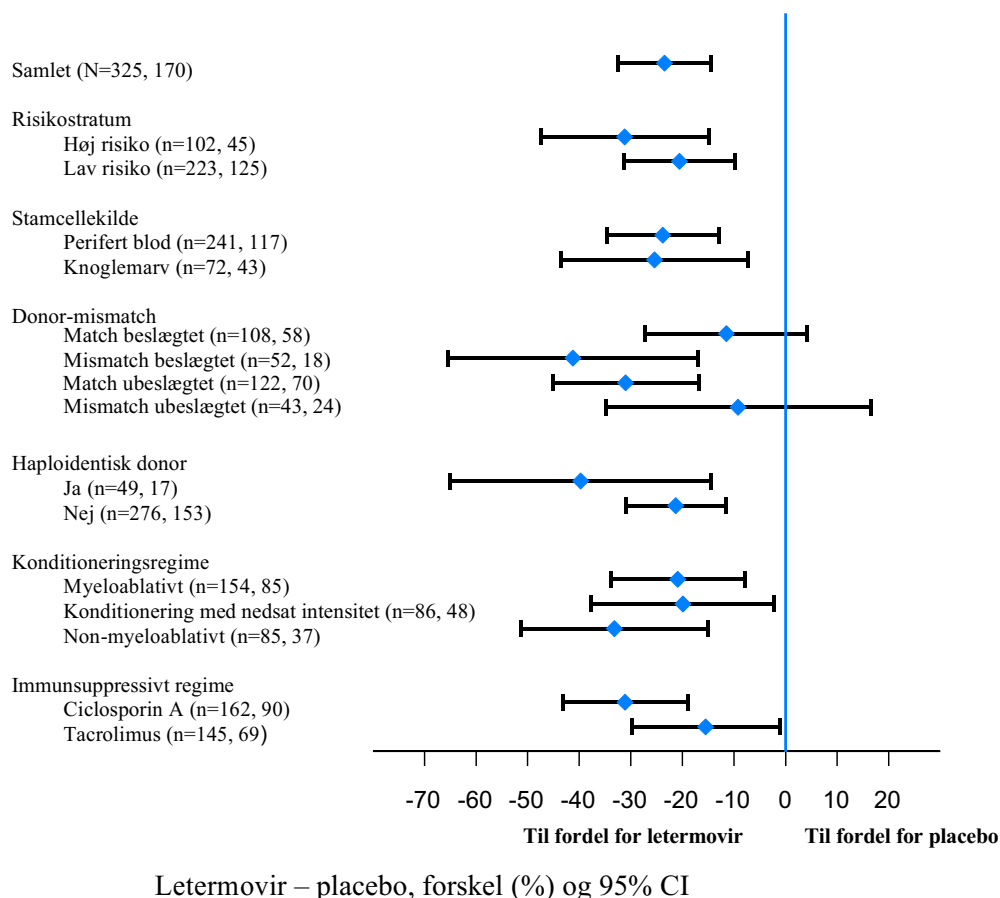


Antal forsøgs personer i risikogruppen				
—	Letermovir	325	270	212
- -	Placebo	170	85	70

Der var ingen forskel i incidensen af eller tid til *engraftment* mellem PREVYMIS-gruppen og placebo-gruppen.

Virkningen var konsekvent til fordel for letermovir på tværs af subgrupperne, herunder lav og høj risiko for CMV-reaktivering, konditioneringsregimer og samtidig behandling med immunsupprimerende regimer (se figur 2).

**Figur 2: P001: Forest-plot for andelen af forsøgspersoner, der fik initieret anti-CMV PET eller med CMV-sygdom i målorgan til og med uge 24 efter HSCT efter udvalgte subgrupper (NC=F-metode, FAS-population)**



NC=F, *Non-Completer=Failure*. Med NC=F-metoden blev forsøgspersoner, som udgik af studiet før uge 24 efter transplantation eller havde et manglende resultat i uge 24 efter transplantation, medregnet som *failures*.

*P040: Profylakse fra uge 14 (~100 dage) til og med uge 28 (~200 dage) efter HSCT*

Virningen af at forlænge profylaktisk behandling med letermovir fra uge 14 (~100 dage) til og med uge 28 (~200 dage) efter HSCT hos patienter med risiko for sen CMV-infektion og -sygdom blev vurderet i et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (P040) hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogene HSCT. Egnede forsøgspersoner, som gennemførte profylaktisk behandling med letermovir til og med ~100 dage efter HSCT, blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få letermovir eller placebo fra uge 14 til og med uge 28 efter HSCT.

Forsøgspersonerne blev monitoreret til og med uge 28 efter HSCT for det primære virkningsmål med fortsat opfølgning uden behandling til og med uge 48 efter HSCT.

Af de 218 behandlede forsøgspersoner fik 144 forsøgspersoner letermovir og 74 fik placebo. Medianalderen var 55 år (interval: 20 til 74 år); 62 % var mænd; 79 % var kaukasiere; 11 % var asiater; 2 % var sorte; og 10 % var latinamerikanere. De hyppigste årsager til transplantation var akut myeloid leukæmi (42 %), akut lymfatisk leukæmi (15 %) og myelodysplastisk syndrom (11 %).



Ved inklusion i studiet havde alle forsøgspersonerne risikofaktorer for sen CMV-infection og -sygdom, hvor 64 % havde to eller flere risikofaktorer. Risikofaktorerne inkluderede HLA-beslægtet (søster eller bror) donor med mindst et mismatch ved et af følgende tre HLA-gen-loci: HLA-A, -B eller -DR; haploidentisk donor; ubeslægtet donor med mindst et mismatch ved et af følgende fire HLA-gen-loci: HLA-A, -B, -C og -DRB1; brug af navlestrengsblod som stamcellekilde; brug af *ex vivo* t-celle depleterede transplantater; modtagelse af anti-thymocytglobulin; modtagelse af alemtuzumab; brug af systemisk prednison (eller tilsvarende) ved en dosis på  $\geq 1$  mg/kg kropsvægt pr. dag.

#### Primært virkningsmål

Det primære virkningsmål i P040 var forekomsten af klinisk signifikant CMV-infektion til og med uge 28 efter HSCT. Klinisk signifikant CMV-infektion blev defineret som forekomsten af enten CMV-sygdom i målorgan, eller initiering af præemptiv behandling (PET) mod CMV baseret på CMV-viræmi og forsøgspersonens kliniske tilstand. *Observed Failure* (OF)-metoden blev benyttet, hvor forsøgspersoner, der udviklede klinisk signifikant CMV-infektion eller udgik af studiet før tid med viræmi, blev medregnet som *failure*.

Det blev påvist, at letermovir havde bedre (superior) virkning end placebo i analysen af det primære virkningsmål som vist i tabel 4. Den estimerede behandlingsforskel på -16,1 % var statistisk signifikant (ensidet p-værdi=0,0005). Virkningen var konsekvent til fordel for letermovir på tværs af subgrupperne baseret på forsøgspersonernes karakteristika (alder, køn, race) og risikofaktorer for sen CMV-infection og -sygdom.

**Tabel 4: P040: Virkningsresultater hos HSCT-recipienter med risiko for sen CMV-infektion og -sygdom (OF-metode, FAS-population)**

Parameter	Letermovir (~200 dage letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dage letermovir) (N=74) n (%)
<b>Failure*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Klinisk signifikant CMV-infektion til og med uge 28 <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
Initiering af PET baseret på dokumenteret CMV-viræmi	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV-sygdom i målorgan	1 (0,7)	2 (2,7)
Udgik af studiet med CMV-viræmi før uge 28	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Stratumjusteret behandlingsforskel (letermovir (~200 dage letermovir)-placebo (~100 dage letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Forskel (95 % CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-værdi	0,0005	
* Kategorierne for <i>failure</i> udelukker hinanden og er baseret på hierarkiet af kategorier i den anførte rækkefølge.		
<sup>†</sup> Klinisk signifikant CMV-infektion blev defineret som CMV-sygdom i målorgan (påvist eller sandsynlig) eller initiering af PET baseret på dokumenteret CMV-viræmi og forsøgspersonens kliniske tilstand.		
<sup>‡</sup> 95 % konfidensintervaller og p-værdi for behandlingsforskel i procent respons blev beregnet ved hjælp af en stratumjusteret Mantel-Haenszel-metode med forskellen vægtet efter det harmoniske gennemsnit af stikprøvestørrelse pr. arm for hvert stratum (haploidentisk donor ja eller nej). En ensidet p-værdi på $\leq 0,0249$ blev brugt til at angive statistisk signifikans.		

Metode til håndtering af manglende værdier: *Observed Failure* (OF)-metoden. Med OF-metoden blev *failure* defineret som alle forsøgspersoner, der udviklede klinisk signifikant CMV-infektion eller udgik af studiet før tid med CMV- viræmi fra uge 14 (~100 dage) til og med uge 28 (~200 dage) efter HSCT.

N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe.

n (%)=Antal forsøgspersoner i procent i hver underkategori.

**P002: Voksne CMV-seronegative recipienter af en nyretransplantation fra en CMV-seropositiv donor [D+/R-]**

Med henblik på at vurdere profylaktisk behandling med letermovir som en forebyggelsesstrategi mod CMV-sygdom hos recipienter af en nyretransplantation blev letermovirs virkning vurderet i et fase 3-multicenter (P002), dobbeltblindet, aktiv komparator kontrolleret non-inferioritetsstudie hos voksne recipienter af en nyretransplantation i høj risikogruppen [D+/R-]. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten letermovir eller valganciclovir. Letermovir blev givet samtidig med acyclovir. Valganciclovir blev givet samtidig med placebo for acyclovir. Randomiseringen blev stratificeret ud fra anvendelse eller ikke anvendelse af immunterapi rettet mod lymfocytter med høj cytolytisk aktivitet under induktion. Letermovir eller valganciclovir blev initieret mellem dag 0 og dag 7 efter nyretransplantationen og fortsatte til og med uge 28 (~200 dage) efter transplantation. Forsøgspersonerne blev monitoreret til og med uge 52 efter transplantation.

Af de 589 behandlede forsøgspersoner fik 292 forsøgspersoner letermovir og 297 fik valganciclovir. Medianalderen var 51 år (interval: 18 til 82 år); 72 % var mænd; 84 % var kaukasiere; 2 % var asiater; 9 % var sorte; 17 % var latinamerikanere; og 60 % fik en nyre fra en afdød donor. De hyppigste årsager til transplantation var medfødt cystisk nyresygdom (17 %), hypertension (16 %) og diabetes/diabetisk nefropati (14 %).

**Primært virkningsmål**

Det primære virkningsmål i P002 var forekomsten af CMV-sygdom (CMV-sygdom i målorgan eller CMV-syndrom, bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité) til og med uge 52 efter transplantation. OF-metoden blev anvendt, når forsøgspersoner, som udgik af studiet før tid af en hvilken som helst årsag eller manglede data på det tidspunkt, ikke blev anset for at være *failure*.

Det blev påvist, at letermovir var non-inferiort i forhold til valganciclovir i analysen af det primære virkningsmål som vist i tabel 5.

**Tabel 5: P002 Virkningsresultater hos recipienter af en nyretransplantation (OF-metode, FAS-population)**

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
CMV-sygdom* til og med uge 52	30 (10,4)	35 (11,8)
<b>Stratumjusteret behandlingsforskel (letermovir-valganciclovir)<sup>†</sup></b>		
Forskel (95 % CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* CMV-sygdomstilfælde bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité.

<sup>†</sup> 95 % konfidensintervaller for behandlingsforskel i procent respons blev beregnet ved hjælp af en stratumjusteret Mantel-Haenszel-metode med forskellen vægtet efter det harmoniske gennemsnit af stikprøvestørrelse pr. arm for hvert stratum (anvendelse/ikke anvendelse af immunterapi rettet mod lymfocytter med høj cytolytisk aktivitet under induktion).

<sup>‡</sup> Baseret på en non-inferioritetsmargin på 10 %, letermovir er non-inferiort i forhold til

valganciclovir.

Metode til håndtering af manglende værdier: *Observed Failure* (OF)-metode. Med OF-metoden blev forsøgspersoner, som udgik af studiet før tid af en hvilken som helt årsag, ikke anset for at være *failure*.

Bemærk: Forsøgspersoner randomiseret til gruppen med letermovir fik profylakse med acyclovir for herpes simplex-virus (HSV) og varicella zoster-virus (VZV). Forsøgspersoner randomiseret til gruppen med valganciclovir fik placebo for acyclovir.

N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe.

n (%)=Antal forsøgspersoner i procent i hver underkategori.

Virkning var sammenlignelig på tværs af alle subgrupper, inklusive køn, alder, race, område samt anvendelse/ikke anvendelse af immunterapi rettet mod lymfocytter med høj cytolytisk aktivitet under induktion.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med PREVYMIS i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population for profylakse mod cytomegalovirus-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske forsøgspersoner er letermovirs farmakokinetik blevet karakteriseret efter oral og intravenøs administration. Eksponeringen for letermovir steg mere end dosisproportionalt med både oral og intravenøs administration. Mekanismen er sandsynligvis mætning/autohæmning af OATP1B1/3. Letermovirs farmakokinetik er også blevet karakteriseret efter oral og intravenøs administration hos HSCT-recipienter (tabel 6) og efter oral administration hos recipienter af en nyretransplantation (tabel 7).

### *Raske forsøgspersoner*

De geometriske gennemsnitlige AUC- og  $C_{max}$ -værdier ved *steady state* henholdsvis 71.500 ng•t/ml og 13.000 ng/ml med 480 mg oralt letermovir en gang dagligt.

Letermovir nåede *steady state* efter 9-10 dage med et akkumuleringsforhold på 1,2 for AUC og 1 for  $C_{max}$ .

### *HSCT-recipienter*

Letermovirs AUC blev estimeret ved hjælp af farmakokinetiske populationsanalyser ved brug af P001 fase 3-data (se tabel 6). Forskelle i eksponering på tværs af behandlingsregimer er ikke klinisk relevante; virkningen var konsistent på tværs af de eksponeringsintervaller, der blev observeret i P001.

**Tabel 6: Letermovirs AUC (ng•t/ml)-værdier hos HSCT-recipienter**

Behandlingsregime	Median (90 % prædiktionsinterval)*
480 mg oralt, uden ciclosporin	34.400 (16.900; 73.700)
480 mg intravenøst, uden ciclosporin	100.000 (65.300; 148.000)
240 mg oralt, med ciclosporin	60.800 (28.700; 122.000)
240 mg intravenøst, med ciclosporin	70.300 (46.200; 106.000)

\*Post hoc-populationsprædiktioner fra den farmakokinetiske populationsanalyse, hvor fase 3-data blev benyttet.

### *Recipenter af en nyretransplantation*

Letermovirs AUC blev estimeret ved hjælp af farmakokinetisk populationsanalyse ved brug af P002 fase 3-data (se tabel 7). Virkning var sammenlignelig på tværs af eksponeringsintervallet, som blev observeret i P002.

**Tabel 7: Letermovirs AUC (ng•t/ml)-værdier hos recipenter af en nyretransplantation**

Behandlingsregime	Median (90 % prædiktionsinterval)*
480 mg oral, uden ciclosporin	62.200 (28.900; 145.000)
240 mg oral, med ciclosporin	57.700 (26.900; 135.000)

\* Medianer og 90 % prædiktionsintervaller er baseret på simuleringer ved brug af den fase 3-farmakokinetiske populationsmodel med inter-individuel variabilitet.  
Bemærk: Letermovirs farmakokinetik blev ikke undersøgt efter intravenøs administration hos recipenter af en nyretransplantation; det forventede AUC efter intravenøs administration er dog sammenligneligt med det modelforudsagte AUC efter intravenøs administration hos HSCT-recipenter (tabel 6).

### Absorption

Letermovir blev absorberet hurtigt med en mediantid til maksimal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) på 1,5 til 3,0 timer, og koncentrationen aftog på en bifasisk måde. Hos HSCT-recipenter blev letermovirs biotilgængelighed estimeret til at være ca. 35 % med 480 mg letermovir oralt en gang dagligt administreret uden ciclosporin. Den inter-individuelle variabilitet for biotilgængelighed blev estimeret til at være ca. 37 %. Hos recipenter af en nyretransplantation blev letermovirs biotilgængelighed estimeret til at være ca. 60 % med 480 mg letermovir oralt en gang dagligt administreret uden ciclosporin.

### *Ciclosporins indvirkning*

Hos HSCT-recipenter øgede samtidig administration af ciclosporin plasmakoncentrationerne af letermovir som følge af OATP1B-hæmning. Letermovirs biotilgængelighed blev estimeret til at være ca. 85 % med 240 mg letermovir oralt en gang dagligt administreret samtidigt med ciclosporin til patienter.

Hvis letermovir administreres samtidigt med ciclosporin, er den anbefalede dosis af letermovir 240 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2).

### *Fødevarers indvirkning*

Hos raske forsøgspersoner havde oral administration af en enkelt dosis af letermovir på 480 mg sammen med et fedt- og kalorierigt standardmåltid ingen indvirkning på den samlede eksponering (AUC) og resulterede i en stigning på ca. 30 % i letermovirs peak-niveau ( $C_{max}$ ). Letermovir kan administreres oralt med eller uden mad, som det er blevet gjort i de kliniske studier (se pkt. 4.2).

### Fordeling

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser estimeres det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* at være 45,5 l efter intravenøs administration hos HSCT-recipenter.

Letermovir har en høj bindingsgrad (98,2 %) til humane plasmaproteiner, uafhængigt af det evaluerede koncentrationsinterval (3 til 100 mg/l), *in vitro*. En vis grad af mætning blev observeret ved lavere koncentrationer. Fordelingen af letermovir i blod i forhold til plasma er 0,56 og uafhængig af koncentrationsintervallet (0,1-10 mg/l) vurderet *in vitro*.

I prækliniske fordelingsstudier fordeles letermovir til organer og væv med de højeste koncentrationer observeret i mave-tarm-kanalen, galdegangen og leveren og lave koncentrationer i hjernen.

## Biotransformation

Størstedelen af letermovir-relaterede komponenter i plasma er uomdannet moderstof (96,6 %). Der er ikke påvist betydningsfulde metabolitter i plasma. Letermovir elimineres delvist ved glucuronidering medieret af UGT1A1/1A3.

## Elimination

Letermovirs gennemsnitlige tilsyneladende terminale halveringstid er ca. 12 timer med 480 mg intravenøst letermovir hos raske forsøgspersoner. De primære eliminationsveje for letermovir er biliær udskillelse såvel som direkte glucuronidering. Processen involverer de hepatiske optagelsestransportører OATP1B1 og 3 efterfulgt af UGT1A1/3-katalyseret glucuronidering.

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser estimeres letermovirs tilsyneladende *clearance* ved *steady state* at være 4,84 l/t efter intravenøs administration af 480 mg hos HSCT-recipienter. Den inter-individuelle variabilitet for *clearance* estimeres at være 24,6 %.

## Udskillelse

Efter oral administration af radioaktivt mærket letermovir blev 93,3 % af radioaktiviteten genvundet i fæces. Størstedelen af letermovir blev udskilt biliært som uomdannet moderstof med en mindre betydelig mængde (6 % af dosis) som en acylglucuronid-metabolit i fæces. Acylglucuronid er ustabil i fæces. Udskillelse af letermovir i urinen var ubetydelig (< 2 % af dosis).

## Farmakokinetik hos særlige populationer

### *Nedsat leverfunktion*

AUC for ubundet letermovir var ca. 81 % og 4 gange højere hos forsøgspersoner med henholdsvis moderat nedsat (Child-Pugh-klasse B [CP-B], score på 7-9) og svært nedsat (Child-Pugh-klasse C [CP-C], score på 10-15) leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Ændringerne i eksponeringen for letermovir hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion er ikke klinisk relevante.

Der forventes udtalte stigninger i eksponeringen for ubundet letermovir hos patienter med moderat nedsat leverfunktion i kombination med moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

#### *Klinisk studie hos en population med nedsat nyrefunktion*

AUC for ubundet letermovir var ca. 115 % og 81 % større hos forsøgspersoner med henholdsvis moderat nedsat (eGFR på 31 til 56,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) og svært nedsat (eGFR på 11,9 til 28,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Ændringerne i eksponeringen for letermovir som følge af moderat eller svært nedsat nyrefunktion anses ikke for at være klinisk relevante. Forsøgspersoner med ESRD er ikke blevet undersøgt.

#### *Efter nyretransplantation (P002)*

På basis af en farmakokinetisk populationsanalyse var letermovirs AUC ca. 12 %, 27 % og 35 % højere hos forsøgspersoner med henholdsvis let nedsat (CrCl større end eller lig med 60 til mindre end 90 ml/min), moderat nedsat (CrCl større end eller lig med 30 til mindre end 60 ml/min) og svært nedsat (CrCl større end eller lig med 15 til mindre end 30 ml/min) nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med CrCl større end eller lig med 90 ml/min. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante.

### *Vægt*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser hos raske forsøgspersoner estimeres letermovirs AUC at være 18,7 % lavere hos forsøgspersoner, der vejer 80-100 kg, sammenlignet med forsøgspersoner, der vejer 67 kg. På basis af en farmakokinetisk populationsanalyse hos recipienter af en nyretransplantation (P002) estimeres letermovirs AUC at være 26 % lavere hos forsøgspersoner,

der vejer over 80 kg sammenlignet med forsøgspersoner, der vejer mindre end eller lig med 80 kg. Disse forskelle er ikke klinisk relevante.

#### *Race*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser hos raske forsøgspersoner estimeres letermovirs AUC at være 33,2 % højere hos asiater sammenlignet med kaukasiere. Denne ændring er ikke klinisk relevant.

#### *Køn*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser er der ingen forskel i letermovirs farmakokinetik hos kvinder sammenlignet med mænd.

#### *Ældre*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser er der ingen indvirkning af alder på letermovirs farmakokinetik. Det er ikke nødvendigt at justere dosis på baggrund af alder.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Generel toksicitet

Irreversibel testikeltoksicitet blev kun bemærket hos rotter ved systemiske eksponeringer (AUC)  $\geq 3$  gange eksponeringerne hos mennesker ved den anbefalede dosis til mennesker (RHD). Denne toksicitet var karakteriseret ved degeneration af sædkanalerne og oligospermi og henfaldent cellevæv i bitestiklerne, med nedsat testikel- og bitestikelvægt. Der var ingen testikeltoksicitet hos rotter ved eksponeringer (AUC), der var sammenlignelige med eksponeringerne hos mennesker ved RHD. Testikeltoksicitet blev ikke observeret hos mus og aber ved de højeste afprøvede doser ved eksponeringer på op til henholdsvis 4 gange og 2 gange eksponeringerne hos mennesker ved RHD. Relevansen for mennesker kendes ikke.

Det vides, at hydroxypropylbetadex kan forårsage vakuolisering i nyrene hos rotter, når det gives intravenøst ved doser højere end 50 mg/kg/dag. Vakuolisering blev registreret i nyrene hos rotter, som fik administreret letermovir intravenøst formuleret med 1.500 mg/kg/dag af cyclodextrin-hjælpstoffet hydroxypropylbetadex.

#### Karcinogenese

Et 6-måneders oralt karcinogenicitetsstudie hos RasH2-transgene (Tg.RasH2) mus viste ingen tegn på menneske-relevant tumorigenese op til de højeste testede doser, henholdsvis 150 mg/kg/dag og 300 mg/kg/dag hos hanner og hunner.

#### Mutagenese

Letermovir var ikke genotoksisk i en række *in vitro*- og *in vivo*-analyser, herunder mikrobielle mutageneseanalyser, kromosomafvigelse i ovarieceller fra kinesiske hamstere og i et *in vivo*-mikronukleusstudie med mus.

#### Reproduktion

##### *Fertilitet*

I studierne af fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos rotter var der ingen indvirkning af letermovir på fertiliteten hos hunner. Hos hanrotter blev der observeret reduceret sædkoncentration, reduceret sædmotilitet og nedsat fertilitet ved systemiske eksponeringer  $\geq 3$  gange AUC hos mennesker ved RHD (se Generel toksicitet).

Hos aber, der fik administreret letermovir, var der ingen tegn på testikeltoksicitet på baggrund af histopatologisk vurdering, måling af testikelstørrelse, blodhormonanalyse (follikelstimulerende

hormon, inhibin B og testosteron) og vurdering af sæd (sædtal, -motilitet og -morfologi) ved systemiske eksponeringer på ca. 2 gange AUC hos mennesker ved RHD.

### Udvikling

Hos rotter blev maternel toksicitet (herunder fald i graden af vægtøgning) bemærket ved 250 mg/kg/dag (ca. 11 gange AUC ved RHD); hos afkommet blev der observeret nedsat fostervægt med forsinket ossifikation, let ødematøse fostre og øget incidens af forkortede navlestreng og af forandringer i og misdannelser af ryghvirvler, ribben og bækken. Der blev ikke bemærket nogen maternel eller udviklingsmæssig indvirkning ved en dosis på 50 mg/kg/dag (ca. 2,5 gange AUC ved RHD).

Hos kaniner blev maternel toksicitet (herunder mortalitet og aborter) bemærket ved 225 mg/kg/dag (ca. 2 gange AUC ved RHD); hos afkommet blev der observeret en øget incidens af misdannelser af og forandringer i ryghvirvler og ribben.

I studiet af præ- og postnatal udvikling blev letermovir administreret oralt til drægtige rotter. Der blev ikke observeret udviklingstoksicitet ved op til den højeste afprøvede eksponering (2 gange AUC ved RHD).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Croscarmellosematrik (E468)  
Povidon (E1201)  
Silica, kolloid vandfri (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertruk

Lactosemonohydrat  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin (E1518)  
Gul jernoxid (E172)  
Rød jernoxid (kun til 480 mg tabletter) (E172)  
Carnaubavoks (E903)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pakninger med 28x1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister (polyamid/aluminium/PVC-aluminium).

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. januar 2018  
Dato for seneste fornyelse: 24. august 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 240 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

PREVYMIS 480 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### PREVYMIS 240 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 240 mg (12 ml pr. hætteglas) letermovir.

Hver ml indeholder 20 mg letermovir.

### PREVYMIS 480 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 480 mg (24 ml pr. hætteglas) letermovir.

Hver ml indeholder 20 mg letermovir.

### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 23 mg (1 mmol) natrium pr. 240 mg hætteglas.

Dette lægemiddel indeholder 46 mg (2 mmol) natrium pr. 480 mg hætteglas.

Hver 240 mg dosis (12 ml hætteglas) af dette lægemiddel indeholder 1.800 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin).

Hver 480 mg dosis (24 ml hætteglas) af dette lægemiddel indeholder 3.600 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin).

Se pkt. 4.2 for yderligere oplysninger.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar, farveløs væske

pH mellem 7 og 8

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

PREVYMIS er indiceret til profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

PREVYMIS er indiceret til profylakse mod CMV-sygdom hos CMV-seronegative voksne, som har fået en nyretransplantation fra en CMV-seropositiv donor [D+/R-].

De officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antivirale midler bør følges.

## 4.2 Dosering og administration

Behandlingen med PREVYMIS skal initieres af en læge med erfaring i behandling af patienter, som har gennemgået en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation eller en nyretransplantation.

### Dosering

PREVYMIS fås også til oral administration (240 mg og 480 mg filmovertrukne tabletter).

PREVYMIS tabletter og koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er indbyrdes ombyttelige efter lægens vurdering, og det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Den anbefalede dosis af PREVYMIS er 480 mg en gang dagligt.

### *HSCT*

Behandlingen med PREVYMIS bør initieres efter HSCT. PREVYMIS kan initieres på transplantationsdagen og senest 28 dage efter HSCT. PREVYMIS kan initieres før eller efter *engraftment* (anslag af transplantatet). Profylaktisk behandling med PREVYMIS skal fortsættes i 100 dage efter HSCT.

Langtidsprofylaktisk behandling med PREVYMIS ud over 100 dage efter HSCT kan være en fordel for nogle patienter med høj risiko for sen CMV-reakivering (se pkt. 5.1). Sikkerhed og virkning ved brug af PREVYMIS i mere end 200 dage er ikke undersøgt i kliniske studier.

### *Nyretransplantation*

Behandlingen med PREVYMIS bør initieres på transplantationsdagen og senest 7 dage efter nyretransplantationen og fortsættes til og med 200 dage efter transplantation.

### *Dosisjustering*

Hvis PREVYMIS administreres samtidigt med ciclosporin, bør dosis af PREVYMIS nedsættes til 240 mg en gang dagligt (se pkt. 4.5 og 5.2).

- Hvis ciclosporin initieres efter opstart med PREVYMIS, bør den efterfølgende dosis af PREVYMIS nedsættes til 240 mg en gang dagligt.
- Hvis ciclosporin seponeres efter opstart med PREVYMIS, bør den efterfølgende dosis af PREVYMIS øges til 480 mg en gang dagligt.
- Hvis doseringen af ciclosporin afbrydes midlertidigt på grund af høje niveauer af ciclosporin, er det ikke nødvendigt at justere dosis af PREVYMIS.

### *Glemte dosis*

Hvis en dosis glemmes, skal den gives til patienten så hurtigt som muligt. Hvis det er tid til den næste dosis, skal den glemte dosis springes over, og det normale doseringsskema skal følges igen. Patienten må ikke få en dobbeltdosis af den næste dosis og må ikke få mere end den ordinerede dosis.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af PREVYMIS på baggrund af alder (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af PREVYMIS på baggrund af let nedsat (Child-Pugh-klasse A) til moderat nedsat (Child-Pugh-klasse B) leverfunktion. PREVYMIS frarådes til patienter med svært nedsat (Child-Pugh-klasse C) leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Kombination af nedsat leverfunktion og nedsat nyrefunktion*

PREVYMIS frarådes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion i kombination med moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales ikke at justere dosis af PREVYMIS hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Der kan ikke gives dosisbefalinger for patienter med terminal nyresygdom (ESRD) med eller uden dialyse. Virkning og sikkerhed er ikke påvist for patienter med ESRD.

PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder hydroxypropylbetadex. Den forventede kliniske eksponering for hydroxypropylbetadex med intravenøst administreret letermovir forventes at være ca. 3.600 mg/dag for en letermovir-dosis på 480 mg. Der var ingen tilfælde af nyreskade forårsaget af hydroxypropylbetadex i studier hos mennesker, der modtog letermovir intravenøst med behandlingsvarigheder på op til 47 dage. Hos patienter med moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 50 ml/min), som får PREVYMIS, kan der forekomme akkumulering af hydroxypropylbetadex (se pkt. 5.3). Serumkreatininniveauerne skal monitoreres nøje hos disse patienter.

### *Pædiatrisk population*

PREVYMIS' sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

### Administration

Kun til intravenøs anvendelse.

PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes (se pkt. 6.6) før administration.

PREVYMIS fortyndet infusionsvæske skal administreres gennem et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron polyethersulfon (PES) *in-line* filter. Den fortyndede infusionsvæske må kun administreres gennem et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES *in-line* filter.

PREVYMIS må kun administreres som intravenøs infusion. PREVYMIS må ikke administreres som intravenøs push- eller bolus-injektion.

Efter fortynding skal PREVYMIS administreres som intravenøs infusion via et perifert eller centralt venekateter over et samlet tidsrum på ca. 60 minutter. Hele indholdet af den intravenøse infusionspose skal administreres.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Administration sammen med pimozid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administration sammen med sekalealkaloider (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administration sammen med perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Når letermovir kombineres med ciclosporin:

Samtidig anvendelse af dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin eller pitavastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Monitorering af CMV-DNA hos HSCT-recipienter

Letermovirs sikkerhed og virkning er klarlagt i et fase 3-studie (P001) hos HSCT-patienter med et negativt CMV-DNA-testresultat forud for initieringen af profylaktisk behandling. CMV-DNA blev monitoreret en gang om ugen indtil uge 14 efter transplantation og herefter hver anden uge indtil uge 24. I tilfælde af klinisk signifikant CMV-DNAæmi eller -sygdom blev profylaktisk behandling med letermovir stoppet, og præemptiv standardbehandling (PET) eller behandling blev initieret. Hos de patienter, som fik initieret profylaktisk behandling med letermovir, og hvis CMV-DNA-test ved

*baseline* efterfølgende viste sig at være positiv, kunne profylaktisk behandling fortsættes, hvis PET-kriterierne ikke var opfyldt (se pkt. 5.1).

#### Risiko for bivirkninger eller nedsat terapeutisk virkning som følge af lægemiddelinteraktioner

Samtidig anvendelse af PREVYMIS og visse lægemidler kan resultere i dokumenterede eller potentielt signifikante lægemiddelinteraktioner, hvoraf nogle kan føre til:

- mulige klinisk signifikante bivirkninger fra større eksponering for samtidigt anvendte lægemidler eller letermovir.
- signifikant fald i plasmakoncentrationerne af samtidigt anvendte lægemidler, hvilket kan føre til nedsat terapeutisk virkning af det samtidigt anvendte lægemiddel.

Se tabel 1 for anbefalinger vedrørende forebyggelse eller håndtering af disse dokumenterede eller potentielt signifikante lægemiddelinteraktioner, herunder doseringsanbefalinger (se pkt. 4.3 og 4.5).

#### Lægemiddelinteraktioner

PREVYMIS bør anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der er CYP3A-substrater med smalle terapeutiske intervaller (f.eks. alfentanil, fentanyl og quinidin), da samtidig administration kan resultere i stigninger i plasmakoncentrationerne af CYP3A-substrater. Nøjagtig monitorering og/eller dosisjustering af samtidigt administrerede CYP3A-substrater anbefales (se pkt. 4.5).

Øget monitorering af ciclosporin, tacrolimus, sirolimus anbefales generelt i løbet af de første 2 uger efter initiering og afslutning af behandling med letermovir (se pkt. 4.5) samt efter skift af administrationsvej for letermovir.

Letermovir er en moderat induktor af enzymer og transportører. Induktion kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer af nogle metaboliserede og transporterede lægemidler (se pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning anbefales derfor for voriconazol.

Samtidig anvendelse af dabigatran skal undgås på grund af risikoen for nedsat virkning af dabigatran.

Letermovir kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der transporteres af OATP1B1/3, såsom mange af statinerne (se pkt. 4.5 og tabel 1).

#### Administration gennem et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron PES *in-line* filter

PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, kan indeholde nogle få produktrelaterede små delvist gennemsigtige eller hvide partikler. Ved administration af PREVYMIS fortyndet infusionsvæske er det altid påkrævet at anvende et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES *in-line* filter, uanset om disse produktrelaterede partikler er synlige i hætteglasset eller i den fortyndede infusionsvæske (se pkt. 4.2 og 6.6).

#### Hjælpestoffer

##### Natrium

Dette lægemiddel indeholder 23 mg (eller 1 mmol) natrium pr. 240 mg hætteglas, svarende til 1,15 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Dette skal der tages hensyn til hos patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

Dette lægemiddel indeholder 46 mg (eller 2 mmol) natrium pr. 480 mg hætteglas, svarende til 2,30 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Dette skal der tages hensyn til hos patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

## Cyclodextrin

Dette lægemiddel indeholder 1.800 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) pr. 12 ml hætteglas (240 mg dosis).

Dette lægemiddel indeholder 3.600 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) pr. 24 ml hætteglas (480 mg dosis)

### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

#### Generel information om forskelle i eksponering mellem forskellige letermovir-regimer

- Den estimerede eksponering for letermovir i plasma er forskellig afhængigt af det anvendte dosisregime (se tabellen i pkt. 5.2). Derfor vil de kliniske konsekvenser af lægemiddelinteraktioner for letermovir være afhængig af, hvilket letermovir-regime der anvendes, og hvorvidt letermovir kombineres med ciclosporin eller ej.
- Kombinationen af ciclosporin og letermovir kan føre til en mere udtalt virkning eller yderligere virkning af samtidigt administrerede lægemidler sammenlignet med letermovir som monoterapi (se tabel 1).

#### Andre lægemidlers indvirkning på letermovir

Letermovirs eliminationsveje *in vivo* er biliær udskillelse og glucuronidering. Den relative betydning af disse eliminationsveje er ukendt. Begge eliminationsveje involverer aktiv optagelse i hepatocytten via de hepatiske optagelsestransportører OATP1B1/3. Efter optagelsen medierer UGT1A1 og 3 glucuronidering af letermovir. Letermovir synes også at være genstand for intestinal og hepatisk P-gp- og BCRP-medieret efflux (se pkt. 5.2).

#### Induktorer af lægemiddelmetaboliserende enzymer eller transportører

Administration af PREVYMIS (med eller uden ciclosporin) sammen med stærke og moderate induktorer af transportører (f.eks. P-gp) og/eller enzymer (f.eks. UGT'er) anbefales ikke, da det kan medføre subterapeutisk eksponering for letermovir (se tabel 1).

- Eksempler på stærke induktorer er rifampicin, phenytoin, carbamazepin, perikon (*Hypericum perforatum*), rifabutin og phenobarbital.
- Eksempler på moderate induktorer er thioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz og etravirin.

Administration sammen med rifampicin resulterede i en initial stigning i plasmakoncentrationen af letermovir (på grund af OATP1B1/3 og/eller P-gp-hæmning), som ikke er klinisk relevant, efterfulgt af klinisk relevante fald i plasmakoncentrationen af letermovir (på grund af P-gp/UGT-induktion) ved fortsat administration sammen med rifampicin (se tabel 1).

#### Yderligere indvirkninger fra andre lægemidler på letermovir, som er relevant ved kombination med ciclosporin

##### *OATP1B1/3-hæmmere*

Samtidig administration af PREVYMIS og lægemidler, der hæmmer OATP1B1/3-transportører, kan resultere i øget plasmakoncentration af letermovir. Hvis PREVYMIS administreres samtidigt med ciclosporin (en potent OATP1B1/3-hæmmer), er den anbefalede dosis af PREVYMIS 240 mg en gang dagligt (se tabel 1 og pkt. 4.2 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis andre OATP1B1/3-hæmmere tilføjes til letermovir-regimer i kombination med ciclosporin.

- Eksempler på OATP1B1-hæmmere er gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin, og adskillige proteasehæmmere (atazanavir, simeprevir).

### *P-gp-/BCRP-hæmmere*

*In vitro*-resultater indikerer, at letermovir er et P-gp-/BCRP-substrat. Ændringer i letermovirs plasmakoncentration som følge af itraconazols P-gp-/BCRP-hæmning var ikke klinisk relevante.

### Letermovirs indvirkning på andre lægemidler

#### *Lægemidler, som hovedsageligt elimineres via metabolisering eller påvirkes af aktiv transport*

Letermovir er en generel induktor af enzymer og transportører *in vivo*. Der kan forventes induktion, medmindre et specifikt enzym eller en specifik transportør også bliver hæmmet (se nedenfor). Derfor kan letermovir potentielt medføre nedsat plasmaeksponering og eventuelt reduceret virkning af samtidigt administrerede lægemidler, som hovedsageligt elimineres via metabolisering eller ved aktiv transport.

Omfanget af den inducerende effekt afhænger af letermovirs administrationsvej, og hvorvidt ciclosporin anvendes samtidigt.

Den fulde indvirkning af induktionen kan forventes efter 10-14 dages behandling med letermovir. Den tid, der er nødvendig for at nå *steady state* for et specifikt påvirket lægemiddel, vil også påvirke den tid, der er nødvendig for at nå den fulde indvirkning på plasmakoncentrationen.

*In vitro* er letermovir en hæmmer af CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1, og OAT3 ved *in vivo*-relevante koncentrationer. Der foreligger *in vivo*-studier, som har undersøgt nettoeffekten på CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 og yderligere på CYP2C19. Nettoeffekten *in vivo* på andre anførte enzymer og transportører er ukendt. Yderligere information findes nedenfor.

Det vides ikke, om letermovir kan påvirke eksponeringen for piperacillin/tazobactam, amphotericin B og micafungin. Den potentielle interaktion mellem letermovir og disse lægemidler er ikke undersøgt. Der er en teoretisk risiko for nedsat eksponering som følge af induktion, men effektens omfang og herved den kliniske relevans kendes ikke på nuværende tidspunkt.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP3A*

Letermovir er en moderat CYP3A-hæmmer *in vivo*. Samtidig administration af PREVYMIS og oral midazolam (et CYP3A-substrat) resulterer i en stigning i plasmakoncentrationen af midazolam på 2 til 3 gange. Samtidig administration af PREVYMIS kan resultere i en klinisk relevant stigning i plasmakoncentrationen af de samtidigt administrerede CYP3A-substrater (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

- Eksempler på sådanne lægemidler er visse typer immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA-reduktasehæmmere og amiodaron (se tabel 1). Pimozid og sekalealkaloider er kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Omfanget af CYP3As hæmmende effekt afhænger af letermovirs administrationsvej, og hvorvidt ciclosporin anvendes samtidigt.

Som følge af tidsafhængig hæmning og simultan induktion kan nettoeffekten af den enzymatiske hæmning først nås efter 10-14 dage. Den tid, der er nødvendig for at nå *steady state* for et specifikt påvirket lægemiddel, vil også have indflydelse på den tid, der er nødvendig for at nå den fulde effekt på plasmakoncentrationen. Ved behandlingsophør tager det 10-14 dage før den hæmmende effekt er forsvundet. Hvis der udføres monitorering, anbefales det de første 2 uger efter initiering og afslutning af behandling med letermovir (se pkt. 4.4) samt efter skift af administrationsvej for letermovir.

#### *Lægemidler, der transporteres af OATP1B1/3*

Letermovir hæmmer OATP1B1/3-transportører. Administration af PREVYMIS og substrater for OATP1B1/3-transportører kan resultere i en klinisk relevant stigning i plasmakoncentrationen af de samtidigt administrerede OATP1B1/3-substrater.

- Eksempler på sådanne lægemidler er HMG-CoA-reduktasehæmmere, fexofenadin, repaglinid og glyburid (se tabel 1). Ved sammenligning med et letermovir-regime administreret uden ciclosporin er indvirkningen mere udtalt efter intravenøs administration af letermovir end efter oral administration af letermovir.

Omfanget af OATP1B1/3-hæmning på samtidigt administrerede lægemidler er sandsynligvis større, når PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin (en potent OATP1B1/3-hæmmer). Dette skal tages i betragtning, når der skiftes letermovir-regime under behandlingen med et OATP1B1/3-substrat.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2C9 og/eller CYP2C19*

Samtidig administration af PREVYMIS og voriconazol (et CYP2C19-substrat) resulterer i signifikant nedsat plasmakoncentration af voriconazol, hvilket indikerer, at letermovir er en CYP2C19-induktor. CYP2C9 induceres sandsynligvis også. Letermovir har potentiale til at nedsætte eksponeringen for CYP2C9- og/eller CYP2C19-substrater, hvilket potentielt resulterer i subterapeutiske niveauer.

- Eksempler på sådanne lægemidler er warfarin, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (se tabel 1).

Indvirkningen forventes at være mindre udtalt for oralt administreret letermovir uden ciclosporin end for intravenøst administreret letermovir med eller uden ciclosporin, eller oralt administreret letermovir med ciclosporin. Dette skal tages i betragtning, når der skiftes letermovir-regime under behandling med et CYP2C9- eller CYP2C19-substrat. Se også den generelle information om induktion ovenfor vedrørende tidsforløb for interaktion.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8*

Letermovir hæmmer CYP2C8 *in vitro*, men kan også inducere CYP2C8 på basis af dets induktionspotentiale. Nettoeffekten *in vivo* er ukendt.

- Et eksempel på et lægemiddel, som hovedsageligt elimineres af CYP2C8, er repaglinid (se tabel 1). Samtidig anvendelse af repaglinid og letermovir med eller uden ciclosporin anbefales ikke.

#### *Lægemidler, der transporteres af intestinal P-gp*

Letermovir er en induktor af intestinal P-gp. Administration af PREVYMIS kan medføre et klinisk relevant fald i plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, såsom dabigatran og sofosbuvir, som transporteres af intestinal P-gp i signifikant grad.

#### *Lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6, UGT1A1 eller transporteres af BCRP eller OATP2B1*

Letermovir er en generel induktor *in vivo*, men er også blevet observeret hæmme CYP2B6, UGT1A1, BCRP og OATP2B1 *in vitro*. Nettoeffekten *in vivo* er ukendt. Derfor kan plasmakoncentrationen af lægemidler, som er substrater for disse enzymer eller transportører, stige eller falde, når de administreres sammen med letermovir. Det tilrådes at foretage yderligere monitorering; se produktresuméet for sådanne lægemidler.

- Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6, er bupropion.

- Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af UGT1A1, er raltegravir og dolutegravir.

- Eksempler på lægemidler, der transporteres af BCRP, er rosuvastatin og sulfasalazin.

- Et eksempel på et lægemiddel, der transporteres af OATP2B1, er celiprolol.

#### *Lægemidler, der transporteres af den renale transportør OAT3*

*In vitro*-data indikerer, at letermovir er en OAT3-hæmmer; derfor kan letermovir være en OAT3-hæmmer *in vivo*. Plasmakoncentrationen for de lægemidler, som transporteres af OAT3, kan øges.

- Eksempler på lægemidler, der transporteres af OAT3, er ciprofloxacin, tenofovir, imipenem og cilastin.

### Generel information

Hvis der foretages dosisjustering af samtidigt anvendte lægemidler på grund af behandling med PREVYMIS, bør doserne genjusteres, når behandlingen med PREVYMIS er afsluttet. En dosisjustering kan også være nødvendig ved skift af administrationsvej eller immunsuppressivum.

Tabel 1 indeholder en oversigt over dokumenterede eller potentielt klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner. De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier, som er udført

med PREVYMIS, eller de er lægemiddelinteraktioner, der forudses at kunne forekomme med PREVYMIS (se pkt. 4.3, 4.4, 5.1 og 5.2).



**Tabel 1: Lægemiddelinteraktioner med andre lægemidler og dosisbefalinger. Bemærk, at tabellen ikke er udtømmende, men giver eksempler på klinisk relevante interaktioner. Se også den generelle tekst vedrørende lægemiddelinteraktioner ovenfor.**

Medmindre andet er angivet, er der udført interaktionsstudier med oralt letermovir uden ciclosporin. Bemærk, at interaktionspotentialet og de kliniske konsekvenser kan være forskellige, afhængigt af om letermovir administreres oralt eller intravenøst og om ciclosporin anvendes samtidigt. Ved skift af administrationsvej eller ved skift af immunsuppressivum skal anbefalingen vedrørende samtidig administration revurderes.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>Antibiotika</b>		
nafcillin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Nafcillin kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og nafcillin anbefales ikke.
<b>Antimykotika</b>		
fluconazol (400 mg enkeltdosis)/letermovir (480 mg enkeltdosis)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Interaktion ved <i>steady state</i> er ikke undersøgt. Forventet: ↔ fluconazole ↔ letermovir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
itraconazol (200 mg oralt en gang dagligt/ letermovir (480 mg oralt en gang dagligt)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
posaconazol <sup>‡</sup> (300 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
voriconazol <sup>‡</sup> (200 mg to gange dagligt)/ letermovir (480 mg dagligt)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19-induktion)	Hvis samtidig administration er nødvendig, anbefales terapeutisk lægemiddelovervågning for voriconazol de første 2 uger efter initiering eller afslutning af behandling med letermovir samt efter skift af administrationsvej for letermovir eller immunsuppressivum.

<b>Samtidigt anvendt lægemiddel</b>	<b>Indvirkning på koncentration<sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C<sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS</b>
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
rifabutin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Rifabutin kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og rifabutin anbefales ikke.
rifampicin		
(600 mg oral enkelt-dosis)/ letermovir (480 mg oral enkelt-dosis)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (OATP1B1/3 og/eller P-gp-hæmning)	Multiple doser rifampicin nedsætter plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og rifampicin anbefales ikke.
(600 mg intravenøs enkelt-dosis)/ letermovir (480 mg oral enkelt-dosis)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (OATP1B1/3 og/eller P-gp-hæmning)	
(600 mg oralt en gang dagligt)/ letermovir (480 mg oralt en gang dagligt)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Summen af OATP1B1/3 og/eller P-gp-hæmning og P-gp/UGT-induktion)	
(600 mg oralt en gang dagligt (24 timer efter rifampicin)) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg oralt en gang dagligt)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (P-gp/UGT-induktion)	
<b>Antipsykotika</b>		
thioridazin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Thioridazin kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og thioridazin anbefales ikke.
<b>Endothelin-receptorantagonister</b>		
bosentan	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Bosentan kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og bosentan anbefales ikke.
<b>Antivirale midler</b>		
aciclovir <sup>‡</sup> (400 mg enkelt-dosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

<b>Samtidigt anvendt lægemiddel</b>	<b>Indvirkning på koncentration<sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C<sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS</b>
valaciclovir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ valaciclovir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<b>Naturlægemidler</b>		
perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Perikon kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og perikon er kontraindiceret.
<b>Hiv-lægemidler</b>		
efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)  ↑ eller ↓ efavirenz (CYP2B6-hæmning eller -induktion)	Efavirenz kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og efavirenz anbefales ikke.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Disse antivirale midler kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og disse antivirale midler anbefales ikke.
<b>HMG-CoA-reduktasehæmmere</b>		
atorvastatin <sup>‡</sup> (20 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A-, OATP1B1/3-hæmning)	Statinrelaterede bivirkninger, f.eks. myopati, bør monitoreres nøje. Atorvastatin-dosis må ikke overstige 20 mg dagligt ved administration sammen med PREVYMIS <sup>#</sup> .  Selvom det ikke er undersøgt: ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin forventes stigningen i plasmakoncentrationen af atorvastatin at være højere end med PREVYMIS alene. Atorvastatin er kontraindiceret, når PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehæmmere  (CYP3A-, OATP1B1/3-hæmning)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationen af disse statiner væsentligt. Samtidig administration anbefales ikke med PREVYMIS alene.  Når PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin, er anvendelse af disse statiner kontraindiceret.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
fluvastatin, pravastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehæmmere  (OATP1B1/3- og/eller BCRP-hæmning)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationerne af statiner.  Når PREVYMIS administreres sammen med disse statiner, kan det være nødvendigt at reducere dosis af statiner <sup>#</sup> . Statinrelaterede bivirkninger, f.eks. myopati, bør monitoreres nøje.  Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin frarådes pravastatin, mens en dosisreduktion af fluvastatin kan være nødvendig <sup>#</sup> . Statinrelaterede bivirkninger, f.eks. myopati, bør monitoreres nøje.
<b>Immunsuppressiva</b>		
ciclosporin (50 mg enkeltdosis)/ letermovir (240 mg dagligt)	↑ ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19)  (CYP3A-hæmning)	Hvis PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin, skal dosis af PREVYMIS nedsættes til 240 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 5.1).
ciclosporin (200 mg enkeltdosis)/ letermovir (240 mg dagligt)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3-hæmning)	Der bør foretages hyppig monitorering af ciclosporinkoncentrationen i fuldblod under behandlingen, ved skift af administrationsvej for PREVYMIS og ved seponering af PREVYMIS, og ciclosporin-dosis skal justeres i overensstemmelse hermed <sup>#</sup> .
mycophenolatmofetil (1 g enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	↔ mycophenolsyre AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C<sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(CYP3A-hæmning)</p> <p>Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ letermovir</p>	<p>Der bør foretages hyppig monitorering af sirolimuskoncentrationen i fuldblod under behandlingen, ved skift af administrationsvej for PREVYMIS og ved seponering af PREVYMIS, og sirolimus-dosis skal justeres i overensstemmelse hermed<sup>#</sup>.</p> <p>Det anbefales at udføre hyppig monitorering af sirolimuskoncentrationen ved initiering eller seponering af samtidig administration af ciclosporin og PREVYMIS.</p> <p>Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin henvises også til produktresuméet for sirolimus for specifikke doseringsanbefalinger vedrørende brug af sirolimus sammen med ciclosporin.</p> <p>Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin kan stigningen i sirolimuskoncentrationen være højere end med PREVYMIS alene.</p>
tacrolimus (5 mg enkeltdosis)/ letermovir (480 mg dagligt)	<p>↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C<sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(CYP3A-hæmning)</p>	<p>Der bør foretages hyppig monitorering af tacrolimuskoncentrationen i fuldblod under behandlingen, ved skift af administrationsvej for PREVYMIS og ved seponering af PREVYMIS, og tacrolimus-dosis skal justeres i overensstemmelse hermed<sup>#</sup>.</p>
tacrolimus (5 mg enkeltdosis)/ letermovir (80 mg to gange dagligt)	<p>↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C<sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1,00)</p>	
<b>Orale kontraktiva</b>		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) enkeltdosis/ letermovir (480 mg dagligt)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C<sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C<sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
Andre systemisk virkende orale kontrceptive steroider	Risiko for ↓ kontrceptive steroider	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationerne af andre orale kontrceptive steroider og derved påvirkes deres virkning. For at sikre tilstrækkelig kontraktiv virkning med et oralt kontraktivum skal der vælges præparater indeholdende EE og LNG.
<b>Antidiabetika</b>		
repaglinid	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ eller ↓ repaglinid  (CYP2C8-induktion, CYP2C8- og OATP1B-hæmning)	Letermovir kan øge eller nedsætte plasmakoncentrationerne af repaglinid. (Nettoeffekten er ukendt).  Samtidig anvendelse anbefales ikke.  Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin forventes plasmakoncentrationen af repaglinid at stige som følge af yderligere OATP1B-hæmning af ciclosporin. Samtidig anvendelse anbefales ikke <sup>#</sup> .
glyburid	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ glyburid  (OATP1B1/3-hæmning, CYP3A-hæmning, CYP2C9-induktion)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationerne af glyburid.  Der anbefales hyppig monitorering af glucosekoncentrationerne de første 2 uger efter initiering eller afslutning af behandling med letermovir samt efter skift af administrationsvej for letermovir.  Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin henvises også til produktresuméet for glyburid for specifikke doseringsanbefalinger.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>Antiepileptika (se også generel tekst)</b>		
carbamazepin, phenobarbital	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Carbamazepin eller phenobarbital kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og carbamazepin eller phenobarbital anbefales ikke.
phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)  ↓ phenytoin  (CYP2C9/19-induktion)	Phenytoin kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir.  Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationerne af phenytoin.  Samtidig administration af PREVYMIS og phenytoin anbefales ikke.
<b>Orale antikoagulantia</b>		
warfarin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ warfarin  (CYP2C9-induktion)	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationerne af warfarin.  Der bør foretages hyppig monitorering af INR (International Normaliseret Ratio), når warfarin administreres sammen med PREVYMIS <sup>#</sup> . Monitorering anbefales de første 2 uger efter initiering eller afslutning af behandling med letermovir samt efter skift af administrationsvej for letermovir eller immunsuppressivum.
dabigatran	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ dabigatran  (intestinal P-gp-induktion)	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationerne af dabigatran og kan reducere virkningen af dabigatran. Samtidig anvendelse af dabigatran skal undgås på grund af risikoen for nedsat virkning af dabigatran.  Dabigatran er kontraindiceret, når PREVYMIS administreres sammen med ciclosporin.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>Sedativa</b>		
<p>midazolam (1 mg intravenøs enkeltdosis)/ letermovir (240 mg oralt en gang dagligt)</p> <p>midazolam (2 mg oral enkeltdosis)/ letermovir (240 mg oralt en gang dagligt)</p>	<p>↑ midazolam</p> <p>Intravenøs: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C<sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>Oral: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C<sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(CYP3A-hæmning)</p>	<p>Der bør foretages nøje klinisk monitorering for respiratorisk depression og/eller langvarig sedation under samtidig administration af PREVYMIS og midazolam. Dosisjustering af midazolam bør overvejes<sup>#</sup>. Stigningen i plasmakoncentrationen af midazolam kan være højere, når oralt midazolam administreres sammen med letermovir ved den kliniske dosis end med den undersøgte dosis.</p>
<b>Opioid-agonister</b>		
<p>Eksempler: alfentanil, fentanyl</p>	<p>Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ CYP3A-metaboliserede opioider (CYP3A-hæmning)</p>	<p>Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger relateret til disse lægemidler under samtidig administration. Dosisjustering af CYP3A-metaboliserede opioider kan være nødvendig<sup>#</sup> (se pkt. 4.4). Monitorering anbefales også ved skift af administrationsvej.</p> <p>Ved administration af PREVYMIS sammen med ciclosporin kan stigningen i plasmakoncentrationen af CYP3A-metaboliserede opioider være højere. Der bør foretages nøje klinisk monitorering for respiratorisk depression og/eller langvarig sedation under samtidig administration af PREVYMIS i kombination med ciclosporin og alfentanil eller fentanyl. Se det tilhørende produktresumé (se pkt. 4.4).</p>



<b>Samtidigt anvendt lægemiddel</b>	<b>Indvirkning på koncentration<sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C<sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS</b>
<b>Antiarytmika</b>		
amiodaron	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ amiodaron  (primært CYP3A-hæmning og CYP2C8-hæmning eller -induktion)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationen af amiodaron.  Der anbefales hyppig monitorering for bivirkninger relateret til amiodaron under samtidig administration. Der bør foretages hyppig monitorering af amiodaronkoncentrationen, når amiodaron administreres sammen med PREVYMIS <sup>#</sup> .
quinidin	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↑ quinidin  (CYP3A-hæmning)	Letermovir kan øge plasmakoncentrationerne af quinidin.  Der bør foretages nøje klinisk monitorering under samtidig administration af PREVYMIS og quinidin. Se det tilhørende produktresumé <sup>#</sup> .
<b>Kardiovaskulære lægemidler</b>		
digoxin <sup>‡</sup> (0,5 mg enkeltdosis)/ letermovir (240 mg to gange dagligt)	↔ digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp-induktion)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<b>Protonpumpehæmmere</b>		
omeprazol	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ omeprazol  (CYP2C19-induktion)  Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationer af CYP2C19- substrater.  Klinisk monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.
pantoprazol	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ pantoprazol  (sandsynligvis pga. CYP2C19- induktion)  Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan nedsætte plasmakoncentrationer af CYP2C19- substrater.  Klinisk monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

Samtidigt anvendt lægemiddel	Indvirkning på koncentration <sup>†</sup> Gennemsnitsratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C <sub>max</sub> (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med PREVYMIS
<b>Midler mod narkolepsi</b>		
modafinil	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ letermovir  (P-gp/UGT-induktion)	Modafinil kan nedsætte plasmakoncentrationen af letermovir. Samtidig administration af PREVYMIS og modafinil anbefales ikke.
<p>*Denne tabel er ikke udtømmende.  <sup>†</sup>↓ = fald, ↑ = stigning.  ↔ = ingen klinisk relevant ændring.  <sup>‡</sup> Envejsinteraktionsstudie til vurdering af letermovirs indvirkning på det samtidigt administrerede lægemiddel.  <sup>§</sup> Disse data er rifampicins indvirkning på letermovir 24 timer efter sidste rifampicindosis.  <sup>#</sup> Se det tilhørende produktresumé.</p>		

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af letermovir til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

PREVYMIS bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

### Amning

Det er ukendt, om letermovir udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at letermovir udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med PREVYMIS skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Der var ingen indvirkning på fertiliteten hos hunrotter. Der blev observeret irreversibel testikeltoksicitet og nedsat fertilitet hos hanrotter, men ikke hos hanmus eller hanaber.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

PREVYMIS kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Træthed og vertigo er rapporteret hos nogle patienter under behandlingen med PREVYMIS, hvilket kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af PREVYMIS' sikkerhed blev baseret på tre kliniske fase 3-studier.

#### *HSCT*

I P001 fik 565 HSCT-recipienter PREVYMIS eller placebo til og med uge 14 efter transplantation og blev fulgt med hensyn til sikkerhed til og med uge 24 efter transplantation (se pkt. 5.1). De hyppigst rapporterede bivirkninger, der forekom hos mindst 1 % af forsøgspersonerne i PREVYMIS-gruppen og med en højere hyppighed i forhold til placebo, var kvalme (7,2 %), diarré (2,4 %) og opkastning (1,9 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering af PREVYMIS, var: kvalme (1,6 %), opkastning (0,8 %) og abdominalsmerter (0,5 %).

I P040 fik 218 HSCT-recipienter PREVYMIS eller placebo fra uge 14 (~100 dage) til og med uge 28 (~200 dage) efter HSCT og blev fulgt med hensyn til sikkerhed til og med uge 48 efter HSCT (se pkt. 5.1). De indberettede bivirkninger var sammenlignelige med sikkerhedsprofilen for PREVYMIS som karakteriseret i studie P001.

#### *Nyretransplantation*

I P002 fik 292 recipienter af en nyretransplantation PREVYMIS til og med uge 28 (~200 dage) efter transplantation (se pkt. 5.1).

### Bivirkningstabel

Nedenstående bivirkninger blev identificeret hos patienter, der fik PREVYMIS i kliniske studier. Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret på følgende måde: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eller Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 2: Bivirkninger identificeret med PREVYMIS**

<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger</b>
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig	overfølsomhed
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Ikke almindelig	appetitløshed
<i>Nervesystemet</i>	
Ikke almindelig	dysgeusi, hovedpine
<i>Øre og labyrint</i>	
Ikke almindelig	vertigo
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	kvalme, diarré, opkastning
Ikke almindelig	abdominalsmerter
<i>Lever og galdeveje</i>	
Ikke almindelig	forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Ikke almindelig	muskelkramper
<i>Nyrer og urinveje</i>	
Ikke almindelig	forhøjet kreatinin i blodet
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Ikke almindelig	træthed, perifert ødem

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med overdosering med PREVYMIS hos mennesker. Under kliniske fase 1-studier fik 86 raske forsøgspersoner doser af PREVYMIS fra 720 mg/dag til 1.440 mg/dag i op til 14 dage. Bivirkningsprofilen var sammenlignelig med bivirkningsprofilen ved den kliniske dosis på 480 mg/dag. Der findes ingen specifik modgift i tilfælde af overdosering med PREVYMIS. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for bivirkninger, og passende symptomatisk behandling iværksættes.

Det vides ikke, om dialyse vil resultere i signifikant fjernelse af PREVYMIS fra det systemiske kredsløb.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AX18

#### Virkningsmekanisme

Letermovir hæmmer CMV-DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA. Letermovir påvirker dannelsen af genomer med reel enhedslængde og interfererer med modning af virioner.

#### Antiviral aktivitet

Letermovirs mediane EC<sub>50</sub>-værdi mod en samling af kliniske CMV-isolater i en cellekulturmodel af infektion var 2,1 nM (interval = 0,7 nM til 6,1 nM, n=74).

#### Viral resistens

##### *I cellekultur*

CMV-generne UL51, UL56 og UL89 koder for underenheder af CMV-DNA-terminase. CMV-mutanter med nedsat følsomhed over for letermovir er blevet bekræftet i cellekultur. EC<sub>50</sub>-værdierne for rekombinante CMV-mutanter, der udtrykker substitutioner, opstår i pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) og pUL89 (N320H, D344E) var 1,6 til <10 gange højere end værdierne for vildtype-referenceviruset; disse substitutioner er sandsynligvis ikke klinisk relevante. EC<sub>50</sub>-værdierne for rekombinante CMV-mutanter, der udtrykker pUL51-substitution A95V eller pUL56-substitutionerne N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S og R369T var 10 til 9.300 gange højere end værdierne for vildtype-referenceviruset; nogle af disse substitutioner er set hos patienter, der har oplevet profylaksesvigt i kliniske studier (se nedenfor).

##### *I kliniske studier*

I et fase 2b-studie, hvor doser af letermovir på 60, 120 eller 240 mg/dag eller placebo i op til 84 dage blev vurderet hos 131 HSCT-recipienter, blev der foretaget DNA-sekvensanalyse af et udvalgt område af UL56 (aminosyre 231 til 369) på prøver indhentet fra 12 letermovir-behandlede forsøgspersoner, der oplevede profylaksesvigt, og hvis prøver var tilgængelige for analyse. En forsøgsperson (der fik 60 mg/dag) havde en letermovir-resistent genotypevariant (GV) (V236M).

I et fase 3-studie (P001) blev der foretaget DNA-sekvensanalyse af de fulde kodningsområder af UL56 og UL89 på prøver indhentet fra 40 letermovir-behandlede forsøgspersoner i det fulde analysesæt (FAS)-populationen, der oplevede profylaksesvigt, og hvis prøver var tilgængelige for analyse. To forsøgspersoner havde letermovir-resistent GV, begge med substitutioner der opstod i pUL56. Den ene forsøgsperson havde substitutionen V236M, og den anden forsøgsperson havde substitutionen E237G. En anden forsøgsperson, som havde detekterbar CMV DNA ved *baseline* (og derfor ikke var i FAS-populationen), fik pUL56-substitutionerne C325W og R369T efter seponering af letermovir.

I et fase 3-studie (P040) blev der foretaget DNA-sekvensanalyse af de fulde kodningsområder af UL51, UL56 og UL89 på prøver indhentet fra 32 forsøgspersoner (uanset behandlingsgruppe), der oplevede profylaksesvigt eller som udgik af studiet før tid med CMV-viræmi. Der blev ikke detekteret letermovir-resistensassocierede substitutioner over den validerede analysegrænseværdi på 5 %.

I et fase 3-studie (P002) blev der foretaget DNA-sekvensanalyse af de fulde kodningsområder af UL51, UL56 og UL89 på prøver indhentet fra 52 letermovir-behandlede forsøgspersoner, der oplevede CMV-sygdom eller som udgik af studiet før tid med CMV-viræmi. Der blev ikke detekteret letermovir-resistensassocierede substitutioner over den validerede analysegrænseværdi på 5 %.

### Krydsresistens

Krydsresistens er ikke sandsynlig med lægemidler med en anden virkningsmekanisme. Letermovir er fuldt aktiv mod virale populationer med substitutioner, der giver resistens over for CMV-DNA-polymerasehæmmere (ganciclovir, cidofovir og foscarnet). Et panel af rekombinante CMV-stammer med substitutioner, der giver resistens over for letermovir, var fuldt følsomme over for cidofovir, foscarnet og ganciclovir med undtagelse af en rekombinant stamme med pUL56 E237G substitution, som giver 2,1 gange mindre ganciclovir-følsomhed i forhold til vildtype.

### Kardiel elektrofysiologi

Indvirkningen af letermovir på QTc-intervallet ved doser på op til 960 mg givet intravenøst blev vurderet i et randomiseret, placebo- og aktivkontrolleret (400 mg moxifloxacin givet oralt), tilbundsgående 4-perioders-overkrydsnings-QT-studie med enkeltdoser hos 38 raske forsøgspersoner. Letermovir forlænger ikke QTc-intervallet i klinisk relevant grad efter den intravenøse 960 mg dosis, og plasmakoncentrationerne er ca. 2 gange højere end ved den intravenøse 480 mg dosis.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation*

##### *P001: Profylakse til og med uge 14 (~100 dage) efter HSCT*

Med henblik på at vurdere profylakse med letermovir som en forebyggelsesstrategi mod CMV-infektion eller -sygdom blev letermovirs virkning vurderet i et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (P001) hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen HSCT. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage enten letermovir med en dosis på 480 mg en gang dagligt justeret til 240 mg, når det blev administreret samtidigt med ciclosporin, eller placebo. Randomiseringen blev stratificeret efter forsøgssted og risiko (høj *versus* lav) for CMV-reakivering på tidspunktet for indtrædelse i studiet. Letermovir blev initieret efter HSCT (dag 0-28 efter HSCT) og fortsatte til og med uge 14 efter HSCT. Letermovir blev administreret enten oralt eller intravenøst; dosis af letermovir var den samme uanset administrationsvej. Forsøgspersonerne blev monitoreret til og med uge 24 efter HSCT for det primære virkningsmål med fortsat opfølgning til og med uge 48 efter HSCT.

Forsøgspersonerne blev monitoreret for CMV-DNA en gang om ugen indtil uge 14 efter HSCT og herefter hver anden uge indtil uge 24 efter HSCT, med initiering af præemptiv CMV-standardbehandling, hvis CMV-DNAæmi blev anset for at være klinisk signifikant. Forsøgspersonerne fortsatte opfølgningen til og med uge 48 efter HSCT.

Af de 565 behandlede forsøgspersoner fik 373 forsøgspersoner letermovir (herunder 99 forsøgspersoner, der fik mindst en intravenøs dosis), og 192 fik placebo (herunder 48 forsøgspersoner, der fik mindst en intravenøs dosis). Mediantiden til opstart med letermovir var 9 dage efter transplantation. 37 % af forsøgspersonerne havde *engraftment* ved *baseline*. Medianalderen var 54 år (interval: 18-78 år), 56 (15,0 %) forsøgspersoner var 65 år eller derover, 58 % var mænd, 82 % var kaukasiere, 10 % var asiater, 2 % var sorte eller afrikanere, og 7 % var latinamerikanere. Ved *baseline* fik 50 % af forsøgspersonerne et myeloablativt regime, 52 % fik ciclosporin, og 42 % fik tacrolimus. De mest almindelige primære årsager til transplantation var akut myeloid leukæmi (38 %), myeloblastisk syndrom (15 %) og lymfom (13 %). 12 % af forsøgspersonerne var CMV-DNA-positive ved *baseline*.

Ved *baseline* havde 31 % af forsøgspersonerne en høj risiko for reaktivering, hvilket var defineret ud fra et eller flere af følgende kriterier: humant leukocyt-antigen (HLA)-beslægtet (søster eller bror) donor med mindst et mismatch ved et af følgende tre HLA-gen-loci: HLA-A, -B eller -DR, haploidentisk donor; ubeslægtet donor med mindst et mismatch ved et af følgende fire HLA-gen-loci: HLA-A, -B, -C og -DRB1; brug af navlestrengsblod som stamcellekilde; brug af transplantater udtømt for T-celler *ex vivo*; *graft-versus-host*-sygdom (GVHD) af grad 2 eller højere, som kræver behandling med systemiske kortikosteroider.

#### *Primært virkningsmål*

Det primære virkningsmål for klinisk signifikant CMV-infektion i P001 blev defineret ud fra forekomsten af CMV-DNAæmi, som indikerer præemptiv behandling (PET) mod CMV eller forekomst af CMV-sygdom i målorgan. *Non-Completer = Failure* (NC = F)-metoden blev benyttet, hvor forsøgspersoner, der udgik af studiet før uge 24 efter HSCT eller havde et manglende resultat i uge 24 efter HSCT, blev medregnet som *failure*.

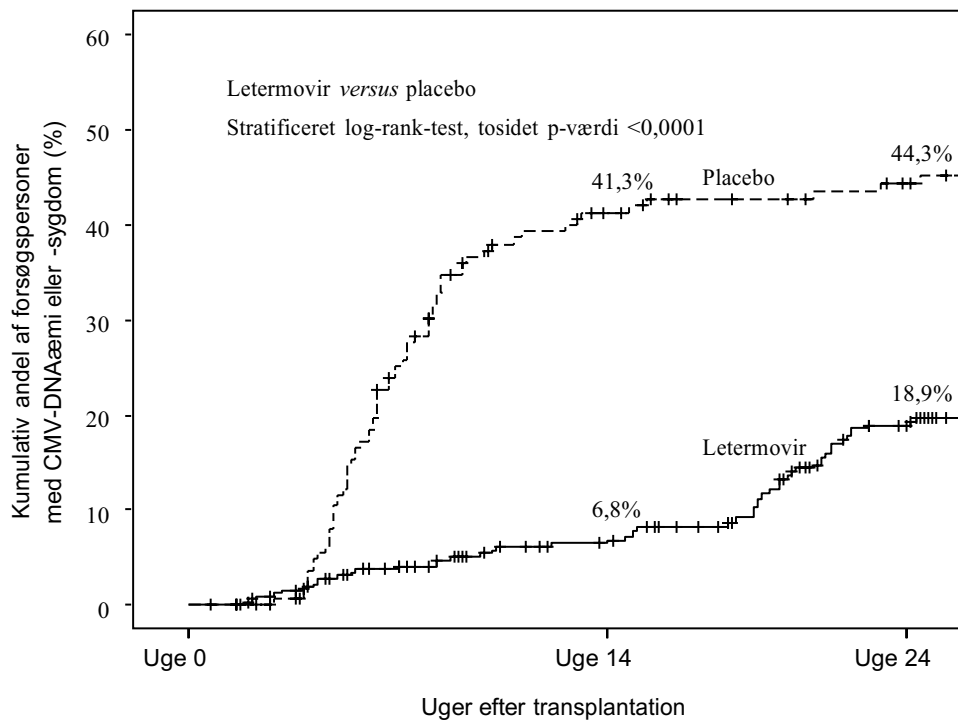
Det blev påvist, at letermovir havde bedre (superior) virkning end placebo i analysen af det primære virkningsmål, som vist i tabel 3. Den estimerede behandlingsforskel på -23,5 % var statistisk signifikant (ensidet p-værdi < 0,0001).

**Tabel 3: P001: Virkningsresultater hos HSCT-recipienter (NC = F-metoden, FAS-population)**

Parameter	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Primært virkningsmål (andel forsøgspersoner med profylaksesvigt i uge 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Årsager til <i>failure</i> <sup>†</sup>		
Klinisk signifikant CMV-infektion	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNAæmi, som indicerer anti-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-sygdom i målorgan	5 (1,5)	3 (1,8)
Udgik af studiet	56 (17,2)	27 (15,9)
Manglende resultat	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratumjusteret behandlingsforskel (letermovir-placebo) <sup>§</sup>		
Forskel (95 % CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-værdi	< 0,0001	
<p><sup>†</sup> Kategorierne for <i>failure</i> udelukker hinanden og er baseret på hierarkiet af kategorier i den anførte rækkefølge.</p> <p><sup>§</sup> 95 % konfidensintervaller og p-værdi for behandlingsforskel i procent respons blev beregnet ved hjælp af en stratumjusteret Mantel-Haenszel-metode med forskellen vægtet efter det harmoniske gennemsnit af stikprøvestørrelse pr. arm for hvert stratum (høj eller lav risiko). En ensidet p-værdi på <math>\leq 0,0249</math> blev brugt til at angive statistisk signifikans.</p> <p>FAS = Fuldt analysesæt; FAS omfatter randomiserede forsøgspersoner, der fik mindst en dosis studiemedicin, og omfatter ikke forsøgspersoner med detekterbart CMV-DNA ved <i>baseline</i>. Metode til håndtering af manglende værdier: <i>Non-Completer = Failure</i> (NC = F)-metoden. Med NC = F-metoden blev <i>failure</i> defineret som alle forsøgspersoner med klinisk signifikant CMV-infektion eller som udgik af studiet før tid eller havde et manglende resultat ved besøget i uge 24 efter transplantation.</p> <p>N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe.</p> <p>n (%)=Antal forsøgspersoner i procent i hver underkategori.</p> <p>Bemærk: Andelen af forsøgspersoner med detekterbart viralt CMV-DNA på dag 1, som udviklede klinisk signifikant CMV-infektion i letermovir-gruppen, var 64,6 % (31/48) sammenlignet med 90,9 % (20/22) i placebogruppen til og med uge 24 efter HSCT. Den estimerede forskel (95 % CI for forskellen) var -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), med en nominal ensidet p-værdi &lt;0,0048.</p>		

Faktorer associeret med CMV-DNAæmi efter uge 14 efter HSCT blandt letermovir-behandlede forsøgspersoner omfattede høj risiko for CMV-reakivering ved *baseline*, GVHD, brug af kortikosteroider og negativ CMV-serostatus hos donor.

**Figur 1: P001: Kaplan-Meier-kurver for tid til initiering af anti-CMV PET eller indtræden af CMV-sygdom i målorgan til og med uge 24 efter transplantation hos HSCT-recipienter (FAS-population)**



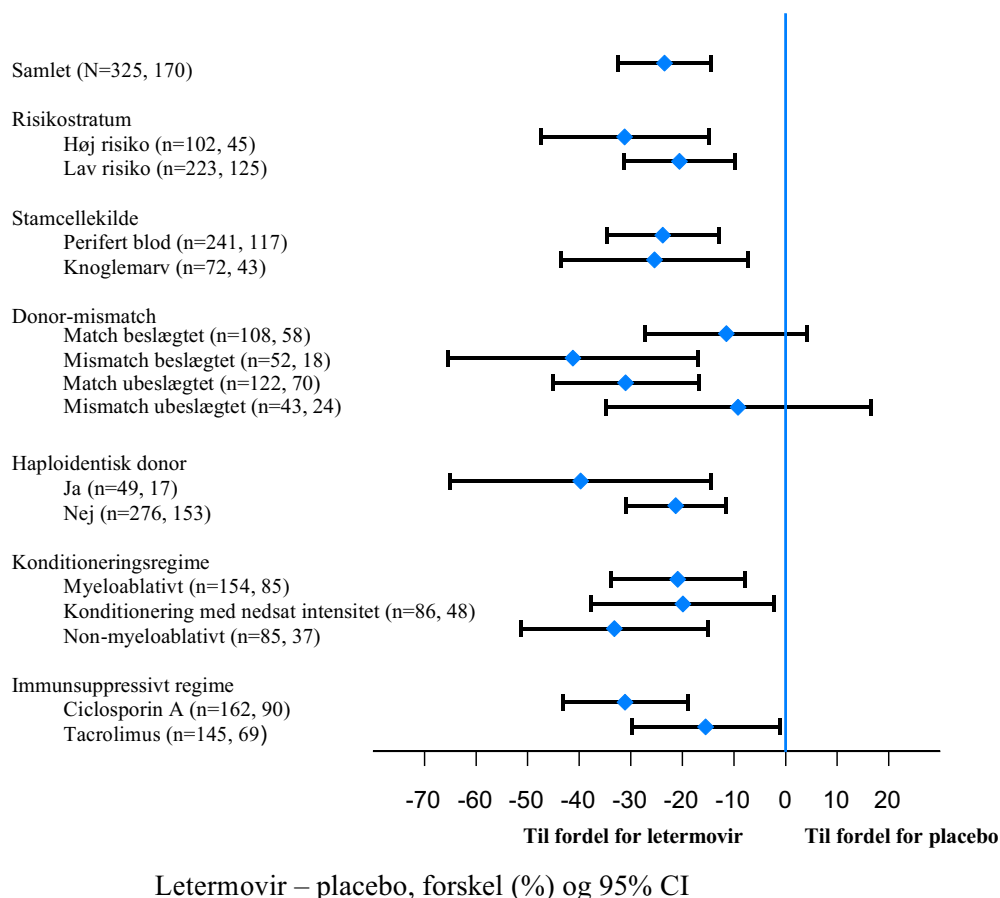
Antal forsøgspersoner i risikogruppen			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Der var ingen forskel i incidensen af eller tid til *engraftment* mellem PREVYMIS-gruppen og placebogruppen.

Virkningen var konsekvent til fordel for letermovir på tværs af subgrupperne, herunder lav og høj risiko for CMV-reakivering, konditioneringsregimer og samtidig behandling med immunsupprimerende regimer (se figur 2).



**Figur 2: P001: Forest-plot for andelen af forsøgspersoner, der fik initieret anti-CMV PET eller med CMV-sygdom i målorgan til og med uge 24 efter HSCT efter udvalgte subgrupper (NC=F-metode, FAS-population)**



NC=F, *Non-Completer=Failure*. Med NC=F-metoden blev forsøgspersoner, som udgik af studiet før uge 24 efter transplantation eller havde et manglende resultat i uge 24 efter transplantation, medregnet som *failures*.

**P040: Profylakse fra uge 14 (~100 dage) til og med uge 28 (~200 dage) efter HSCT**

Virkningen af at forlænge profylaktisk behandling med letermovir fra uge 14 (~100 dage) til og med uge 28 (~200 dage) efter HSCT hos patienter med risiko for sen CMV-infektion og -sygdom blev vurderet i et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (P040) hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogene HSCT. Egnede forsøgspersoner, som gennemførte profylaktisk behandling med letermovir til og med ~100 dage efter HSCT, blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få letermovir eller placebo fra uge 14 til og med uge 28 efter HSCT. Forsøgspersonerne blev monitoreret til og med uge 28 efter HSCT for det primære virkningsmål med fortsat opfølgning uden behandling til og med uge 48 efter HSCT.

Af de 218 behandlede forsøgspersoner fik 144 forsøgspersoner letermovir og 74 fik placebo. Medianalderen var 55 år (interval: 20 til 74 år); 62 % var mænd; 79 % var kaukasiere; 11 % var asiater; 2 % var sorte; og 10 % var latinamerikanere. De hyppigste årsager til transplantation var akut myeloid leukæmi (42 %), akut lymfatisk leukæmi (15 %) og myelodysplastisk syndrom (11 %).

Ved inklusion i studiet havde alle forsøgspersonerne risikofaktorer for sen CMV-infection og -sygdom, hvor 64 % havde to eller flere risikofaktorer. Risikofaktorerne inkluderede HLA-beslægtet (søster eller bror) donor med mindst et mismatch ved et af følgende tre HLA-gen-loci: HLA-A, -B eller -DR; haploidentisk donor; ubeslægtet donor med mindst et mismatch ved et af følgende fire HLA-gen-loci: HLA-A, -B, -C og -DRB1; brug af navlestrengsblod som stamcellekilde; brug af *ex vivo* t-celle depleterede transplantater; modtagelse af anti-thymocytglobulin; modtagelse af alemtuzumab; brug af systemisk prednison (eller tilsvarende) ved en dosis på  $\geq 1$  mg/kg kropsvægt pr. dag.

#### Primært virkningsmål

Det primære virkningsmål i P040 var forekomsten af klinisk signifikant CMV-infektion til og med uge 28 efter HSCT. Klinisk signifikant CMV-infektion blev defineret som forekomsten af enten CMV-sygdom i målorgan, eller initiering af præemptiv behandling (PET) mod CMV baseret på CMV-viræmi og forsøgspersonens kliniske tilstand. *Observed Failure* (OF)-metoden blev benyttet, hvor forsøgspersoner, der udviklede klinisk signifikant CMV-infektion eller udgik af studiet før tid med viræmi, blev medregnet som *failure*.

Det blev påvist, at letermovir havde bedre (superior) virkning end placebo i analysen af det primære virkningsmål som vist i tabel 4. Den estimerede behandlingsforskel på -16,1 % var statistisk signifikant (ensidet p-værdi=0,0005). Virkningen var konsekvent til fordel for letermovir på tværs af subgrupperne baseret på forsøgspersonernes karakteristika (alder, køn, race) og risikofaktorer for sen CMV-infection og -sygdom.

**Tabel 4: P040: Virkningsresultater hos HSCT-recipienter med risiko for sen CMV-infektion og -sygdom (OF-metode, FAS-population)**

Parameter	Letermovir (~200 dage letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dage letermovir) (N=74) n (%)
<b>Failure*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Klinisk signifikant CMV-infektion til og med uge 28 <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
Initiering af PET baseret på dokumenteret CMV-viræmi	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV-sygdom i målorgan	1 (0,7)	2 (2,7)
Udgik af studiet med CMV-viræmi før uge 28	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Stratumjusteret behandlingsforskel (letermovir (~200 dage letermovir)-placebo (~100 dage letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Forskel (95 % CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-værdi	0,0005	
* Kategorierne for <i>failure</i> udelukker hinanden og er baseret på hierarkiet af kategorier i den anførte rækkefølge.		
<sup>†</sup> Klinisk signifikant CMV-infektion blev defineret som CMV-sygdom i målorgan (påvist eller sandsynlig) eller initiering af PET baseret på dokumenteret CMV-viræmi og forsøgspersonens kliniske tilstand.		
<sup>‡</sup> 95 % konfidensintervaller og p-værdi for behandlingsforskel i procent respons blev beregnet ved hjælp af en stratumjusteret Mantel-Haenszel-metode med forskellen vægtet efter det harmoniske gennemsnit af stikprøvestørrelse pr. arm for hvert stratum (haploidentisk donor ja eller nej). En ensidet p-værdi på $\leq 0,0249$ blev brugt til at angive statistisk signifikans.		

Metode til håndtering af manglende værdier: *Observed Failure* (OF)-metoden. Med OF-metoden blev *failure* defineret som alle forsøgspersoner, der udviklede klinisk signifikant CMV-infektion eller udgik af studiet før tid med CMV- viræmi fra uge 14 (~100 dage) til og med uge 28 (~200 dage) efter HSCT.

N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe.

n (%)=Antal forsøgspersoner i procent i hver underkategori.

**P002: Voksne CMV-seronegative recipienter af en nyretransplantation fra en CMV-seropositiv donor [D+/R-]**

Med henblik på at vurdere profylaktisk behandling med letermovir som en forebyggelsesstrategi mod CMV-sygdom hos recipienter af en nyretransplantation blev letermovirs virkning vurderet i et fase 3-multicenter (P002), dobbeltblindet, aktiv komparator kontrolleret non-inferioritetsstudie hos voksne recipienter af en nyretransplantation i høj risikogruppen [D+/R-]. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten letermovir eller valganciclovir. Letermovir blev givet samtidig med acyclovir. Valganciclovir blev givet samtidig med placebo for acyclovir. Randomiseringen blev stratificeret ud fra anvendelse eller ikke anvendelse af immunterapi rettet mod lymfocytter med høj cytolytisk aktivitet under induktion. Letermovir eller valganciclovir blev initieret mellem dag 0 og dag 7 efter nyretransplantationen og fortsatte til og med uge 28 (~200 dage) efter transplantation. Forsøgspersonerne blev monitoreret til og med uge 52 efter transplantation.

Af de 589 behandlede forsøgspersoner fik 292 forsøgspersoner letermovir og 297 fik valganciclovir. Medianalderen var 51 år (interval: 18 til 82 år); 72 % var mænd; 84 % var kaukasiere; 2 % var asiater; 9 % var sorte; 17 % var latinamerikanere; og 60 % fik en nyre fra en afdød donor. De hyppigste årsager til transplantation var medfødt cystisk nyresygdom (17 %), hypertension (16 %) og diabetes/diabetisk nefropati (14 %).

**Primært virkningsmål**

Det primære virkningsmål i P002 var forekomsten af CMV-sygdom (CMV-sygdom i målorgan eller CMV-syndrom, bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité) til og med uge 52 efter transplantation. OF-metoden blev anvendt, når forsøgspersoner, som udgik af studiet før tid af en hvilken som helst årsag eller manglede data på det tidspunkt, ikke blev anset for at være *failure*.

Det blev påvist, at letermovir var non-inferiort i forhold til valganciclovir i analysen af det primære virkningsmål som vist i tabel 5.

**Tabel 5: P002 Virkningsresultater hos recipienter af en nyretransplantation (OF-metode, FAS-population)**

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
CMV-sygdom* til og med uge 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratumjusteret behandlingsforskel (letermovir-valganciclovir) <sup>†</sup> Forskel (95 % CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* CMV-sygdomstilfælde bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité.

<sup>†</sup> 95 % konfidensintervaller for behandlingsforskel i procent respons blev beregnet ved hjælp af en stratumjusteret Mantel-Haenszel-metode med forskellen vægtet efter det harmoniske gennemsnit af stikprøvestørrelse pr. arm for hvert stratum (anvendelse/ikke anvendelse af immunterapi rettet mod lymfocytter med høj cytolytisk aktivitet under induktion).

<sup>‡</sup> Baseret på en non-inferioritetsmargin på 10 %, letermovir er non-inferiort i forhold til

valganciclovir.

Metode til håndtering af manglende værdier: *Observed Failure* (OF)-metode. Med OF-metoden blev forsøgspersoner, som udgik af studiet før tid af en hvilken som helt årsag, ikke anset for at være *failure*.

Bemærk: Forsøgspersoner randomiseret til gruppen med letermovir fik profylakse med acyclovir for herpes simplex-virus (HSV) og varicella zoster-virus (VZV). Forsøgspersoner randomiseret til gruppen med valganciclovir fik placebo for acyclovir.

N=Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe.

n (%)=Antal forsøgspersoner i procent i hver underkategori.

Virkning var sammenlignelig på tværs af alle subgrupper, inklusive køn, alder, race, område samt anvendelse/ikke anvendelse af immunterapi rettet mod lymfocytter med høj cytolytisk aktivitet under induktion.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med PREVYMIS i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population for profylakse mod cytomegalovirus-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos raske forsøgspersoner er letermovirs farmakokinetik blevet karakteriseret efter oral og intravenøs administration. Eksponeringen for letermovir steg mere end dosisproportionalt med både oral og intravenøs administration. Mekanismen er sandsynligvis mætning/autohæmning af OATP1B1/3. Letermovirs farmakokinetik er også blevet karakteriseret efter oral og intravenøs administration hos HSCT-recipienter (tabel 6) og efter oral administration hos recipienter af en nyretransplantation (tabel 7).

### *Raske forsøgspersoner*

De geometriske gennemsnitlige AUC- og  $C_{max}$ -værdier ved *steady state* henholdsvis 71.500 ng•t/ml og 13.000 ng/ml med 480 mg oralt letermovir en gang dagligt.

Letermovir nåede *steady state* efter 9-10 dage med et akkumuleringsforhold på 1,2 for AUC og 1 for  $C_{max}$ .

### *HSCT-recipienter*

Letermovirs AUC blev estimeret ved hjælp af farmakokinetiske populationsanalyser ved brug af P001 fase 3-data (se tabel 6). Forskelle i eksponering på tværs af behandlingsregimer er ikke klinisk relevante; virkningen var konsistent på tværs af de eksponeringsintervaller, der blev observeret i P001.

**Tabel 6: Letermovirs AUC (ng•t/ml)-værdier hos HSCT-recipienter**

Behandlingsregime	Median (90 % prædiktionsinterval)*
480 mg oralt, uden ciclosporin	34.400 (16.900; 73.700)
480 mg intravenøst, uden ciclosporin	100.000 (65.300; 148.000)
240 mg oralt, med ciclosporin	60.800 (28.700; 122.000)
240 mg intravenøst, med ciclosporin	70.300 (46.200; 106.000)

\*Post hoc-populationsprædiktioner fra den farmakokinetiske populationsanalyse, hvor fase 3-data blev benyttet.

### *Recipenter af en nyretransplantation*

Letermovirs AUC blev estimeret ved hjælp af farmakokinetisk populationsanalyse ved brug af P002 fase 3-data (se tabel 7). Virkning var sammenlignelig på tværs af eksponeringsintervallet, som blev observeret i P002.

**Tabel 7: Letermovirs AUC (ng•t/ml)-værdier hos recipenter af en nyretransplantation**

Behandlingsregime	Median (90 % prædiktionsinterval)*
480 mg oral, uden ciclosporin	62.200 (28.900; 145.000)
240 mg oral, med ciclosporin	57.700 (26.900; 135.000)

\* Medianer og 90 % prædiktionsintervaller er baseret på simuleringer ved brug af den fase 3-farmakokinetiske populationsmodel med inter-individuel variabilitet.  
Bemærk: Letermovirs farmakokinetik blev ikke undersøgt efter intravenøs administration hos recipenter af en nyretransplantation; det forventede AUC efter intravenøs administration er dog sammenligneligt med det modelforudsagte AUC efter intravenøs administration hos HSCT-recipenter (tabel 6).

### Absorption

Letermovir blev absorberet hurtigt med en mediantid til maksimal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) på 1,5 til 3,0 timer, og koncentrationen aftog på en bifasisk måde. Hos HSCT-recipenter blev letermovirs biotilgængelighed estimeret til at være ca. 35 % med 480 mg letermovir oralt en gang dagligt administreret uden ciclosporin. Den inter-individuelle variabilitet for biotilgængelighed blev estimeret til at være ca. 37 %. Hos recipenter af en nyretransplantation blev letermovirs biotilgængelighed estimeret til at være ca. 60 % med 480 mg letermovir oralt en gang dagligt administreret uden ciclosporin.

### *Ciclosporins indvirkning*

Hos HSCT-recipenter øgede samtidig administration af ciclosporin plasmakoncentrationerne af letermovir som følge af OATP1B-hæmning. Letermovirs biotilgængelighed blev estimeret til at være ca. 85 % med 240 mg letermovir oralt en gang dagligt administreret samtidigt med ciclosporin til patienter.

Hvis letermovir administreres samtidigt med ciclosporin, er den anbefalede dosis af letermovir 240 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2).

### *Fødevarers indvirkning*

Hos raske forsøgspersoner havde oral administration af en enkelt dosis af letermovir på 480 mg sammen med et fedt- og kalorierigt standardmåltid ingen indvirkning på den samlede eksponering (AUC) og resulterede i en stigning på ca. 30 % i letermovirs peak-niveau ( $C_{max}$ ). Letermovir kan administreres oralt med eller uden mad, som det er blevet gjort i de kliniske studier (se pkt. 4.2).

### Fordeling

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser estimeres det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* at være 45,5 l efter intravenøs administration hos HSCT-recipenter.

Letermovir har en høj bindingsgrad (98,2 %) til humane plasmaproteiner, uafhængigt af det evaluerede koncentrationsinterval (3 til 100 mg/l), *in vitro*. En vis grad af mætning blev observeret ved lavere koncentrationer. Fordelingen af letermovir i blod i forhold til plasma er 0,56 og uafhængig af koncentrationsintervallet (0,1-10 mg/l) vurderet *in vitro*.

I prækliniske fordelingsstudier fordeles letermovir til organer og væv med de højeste koncentrationer observeret i mave-tarm-kanalen, galdegangen og leveren og lave koncentrationer i hjernen.

## Biotransformation

Størstedelen af letermovir-relaterede komponenter i plasma er uomdannet moderstof (96,6 %). Der er ikke påvist betydningsfulde metabolitter i plasma. Letermovir elimineres delvist ved glucuronidering medieret af UGT1A1/1A3.

## Elimination

Letermovirs gennemsnitlige tilsyneladende terminale halveringstid er ca. 12 timer med 480 mg intravenøst letermovir hos raske forsøgspersoner. De primære eliminationsveje for letermovir er biliær udskillelse såvel som direkte glucuronidering. Processen involverer de hepatiske optagelsestransportører OATP1B1 og 3 efterfulgt af UGT1A1/3-katalyseret glucuronidering.

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser estimeres letermovirs tilsyneladende *clearance* ved *steady state* at være 4,84 l/t efter intravenøs administration af 480 mg hos HSCT-recipienter. Den inter-individuelle variabilitet for *clearance* estimeres at være 24,6 %.

## Udskillelse

Efter oral administration af radioaktivt mærket letermovir blev 93,3 % af radioaktiviteten genvundet i fæces. Størstedelen af letermovir blev udskilt biliært som uomdannet moderstof med en mindre betydelig mængde (6 % af dosis) som en acylglucuronid-metabolit i fæces. Acylglucuronid er ustabil i fæces. Udskillelse af letermovir i urinen var ubetydelig (< 2 % af dosis).

## Farmakokinetik hos særlige populationer

### *Nedsat leverfunktion*

AUC for ubundet letermovir var ca. 81 % og 4 gange højere hos forsøgspersoner med henholdsvis moderat nedsat (Child-Pugh-klasse B [CP-B], score på 7-9) og svært nedsat (Child-Pugh-klasse C [CP-C], score på 10-15) leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Ændringerne i eksponeringen for letermovir hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion er ikke klinisk relevante.

Der forventes udtalte stigninger i eksponeringen for ubundet letermovir hos patienter med moderat nedsat leverfunktion i kombination med moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

#### *Klinisk studie hos en population med nedsat nyrefunktion*

AUC for ubundet letermovir var ca. 115 % og 81 % større hos forsøgspersoner med henholdsvis moderat nedsat (eGFR på 31,0 til 56,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) og svært nedsat (eGFR på 11,9 til 28,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Ændringerne i eksponeringen for letermovir som følge af moderat eller svært nedsat nyrefunktion anses ikke for at være klinisk relevante. Forsøgspersoner med ESRD er ikke blevet undersøgt.

#### *Efter nyretransplantation (P002)*

På basis af en farmakokinetisk populationsanalyse var letermovirs AUC ca. 12 %, 27 % og 35 % højere hos forsøgspersoner med henholdsvis let nedsat (CrCl større end eller lig med 60 til mindre end 90 ml/min), moderat nedsat (CrCl større end eller lig med 30 til mindre end 60 ml/min) og svært nedsat (CrCl større end eller lig med 15 til mindre end 30 ml/min) nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med CrCl større end eller lig med 90 ml/min. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante.

### *Vægt*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser hos raske forsøgspersoner estimeres letermovirs AUC at være 18,7 % lavere hos forsøgspersoner, der vejer 80-100 kg, sammenlignet med forsøgspersoner, der vejer 67 kg. På basis af en farmakokinetisk populationsanalyse hos recipienter af en nyretransplantation (P002) estimeres letermovirs AUC at være 26 % lavere hos forsøgspersoner,

der vejer over 80 kg sammenlignet med forsøgspersoner, der vejer mindre end eller lig med 80 kg. Disse forskelle er ikke klinisk relevante.

#### *Race*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser hos raske forsøgspersoner estimeres letermovirs AUC at være 33,2 % højere hos asiater sammenlignet med kaukasiere. Denne ændring er ikke klinisk relevant.

#### *Køn*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser er der ingen forskel i letermovirs farmakokinetik hos kvinder sammenlignet med mænd.

#### *Ældre*

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser er der ingen indvirkning af alder på letermovirs farmakokinetik. Det er ikke nødvendigt at justere dosis på baggrund af alder.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Generel toksicitet

Irreversibel testikeltoksicitet blev kun bemærket hos rotter ved systemiske eksponeringer (AUC)  $\geq 3$  gange eksponeringerne hos mennesker ved den anbefalede dosis til mennesker (RHD). Denne toksicitet var karakteriseret ved degeneration af sædkanalerne og oligospermi og henfaldent cellevæv i bitestiklerne, med nedsat testikel- og bitestikelvægt. Der var ingen testikeltoksicitet hos rotter ved eksponeringer (AUC), der var sammenlignelige med eksponeringerne hos mennesker ved RHD. Testikeltoksicitet blev ikke observeret hos mus og aber ved de højeste afprøvede doser ved eksponeringer på op til henholdsvis 4 gange og 2 gange eksponeringerne hos mennesker ved RHD. Relevansen for mennesker kendes ikke.

Det vides, at hydroxypropylbetadex kan forårsage vakuolisering i nyrene hos rotter, når det gives intravenøst ved doser højere end 50 mg/kg/dag. Vakuolisering blev registreret i nyrene hos rotter, som fik administreret letermovir intravenøst formuleret med 1.500 mg/kg/dag af cyclodextrin-hjælpstoffet hydroxypropylbetadex.

#### Karcinogenese

Et 6-måneders oralt karcinogenicitetsstudie hos RasH2-transgene (Tg.RasH2) mus viste ingen tegn på menneske-relevant tumorigenese op til de højeste testede doser, henholdsvis 150 mg/kg/dag og 300 mg/kg/dag hos hanner og hunner.

#### Mutagenese

Letermovir var ikke genotoksisk i en række *in vitro*- og *in vivo*-analyser, herunder mikrobielle mutageneseanalyser, kromosomafvigelse i ovarieceller fra kinesiske hamstere og i et *in vivo*-mikronukleusstudie med mus.

#### Reproduktion

##### *Fertilitet*

I studierne af fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos rotter var der ingen indvirkning af letermovir på fertiliteten hos hunner. Hos hanrotter blev der observeret reduceret sædkoncentration, reduceret sædmotilitet og nedsat fertilitet ved systemiske eksponeringer  $\geq 3$  gange AUC hos mennesker ved RHD (se Generel toksicitet).

Hos aber, der fik administreret letermovir, var der ingen tegn på testikeltoksicitet på baggrund af histopatologisk vurdering, måling af testikelstørrelse, blodhormonanalyse (follikelstimulerende

hormon, inhibin B og testosteron) og vurdering af sæd (sædtal, -motilitet og -morfologi) ved systemiske eksponeringer på ca. 2 gange AUC hos mennesker ved RHD.

### Udvikling

Hos rotter blev maternel toksicitet (herunder fald i graden af vægtøgning) bemærket ved 250 mg/kg/dag (ca. 11 gange AUC ved RHD); hos afkommet blev der observeret nedsat fostervægt med forsinket ossifikation, let ødematøse fostre og øget incidens af forkortede navlestreng og af forandringer i og misdannelser af ryghvirvler, ribben og bækken. Der blev ikke bemærket nogen maternel eller udviklingsmæssig indvirkning ved en dosis på 50 mg/kg/dag (ca. 2,5 gange AUC ved RHD).

Hos kaniner blev maternel toksicitet (herunder mortalitet og aborter) bemærket ved 225 mg/kg/dag (ca. 2 gange AUC ved RHD); hos afkommet blev der observeret en øget incidens af misdannelser af og forandringer i ryghvirvler og ribben.

I studiet af præ- og postnatal udvikling blev letermovir administreret oralt til drægtige rotter. Der blev ikke observeret udviklingstoksicitet ved op til den højeste afprøvede eksponering (2 gange AUC ved RHD).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Hydroxypropylbetadex (cyclodextrin)  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (E524)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

#### Inkompatible lægemidler

PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fysisk inkompatibelt med amiodaronhydrochlorid, amphotericin B (liposomalt), aztreonam, cefepimhydrochlorid, ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazemhydrochlorid, filgrastim, gentamicinsulfat, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam-HCl, mycophenolatmofetilhydrochlorid, ondansetron, palonosetron.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

#### Inkompatible intravenøse infusionsposer og infusionsæt

PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er inkompatibelt med infusionsæt med slanger, der indeholder diethylhexylphthalat (DEHP) blødgøringsmidler og polyurethan.

Dette lægemiddel må ikke anvendes sammen med andre intravenøse infusionsposer og infusionsæt end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas: 3 år  
Efter åbning: anvendes straks

#### Opbevaring af den fortyndede infusionsvæske

Kemisk og fysisk i-brug-stabilitet er påvist i 48 timer ved 25 °C og i 48 timer ved 2-8 °C.



Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal lægemidlet anvendes straks. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, er i-brug-opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

30 ml klart hætteglas (type I-glas) med en 20 mm fluor-coated chlorbutylprop og en aluminiumshætte med et flip-off-låg, som indeholder 12 ml (mellemgrønt låg) eller 24 ml (mørkeblåt låg) opløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hætteglassene med PREVYMIS er kun til engangsbrug.

##### Klargøring

Instruktionerne vedrørende klargøring og administration er de samme for begge doser.

PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes før intravenøs anvendelse.

Kontroller hætteglassets indhold for misfarvning og partikler før fortynding. PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar, farveløs opløsning og kan indeholde nogle få produktrelaterede små delvist gennemsigtige eller hvide partikler. Brug ikke hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder andre partikler end nogle få små delvist gennemsigtige eller hvide partikler.

PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, må ikke anvendes sammen med intravenøse infusionsposer og infusionsæt, der indeholder polyurethan eller blødgøringsmidlet diethylhexylphthalat (DEHP). Materialer, der er fri for phthalater, er også DEHP-frie.

Omryst ikke hætteglasset med PREVYMIS.

Tilsæt et enkelt dosis-hætteglas (enten 12 ml (240 mg dosis) eller 24 ml (480 mg dosis)) med PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, til en 250 ml fyldt intravenøs infusionspose, der indeholder enten natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucose, og bland den fortyndede infusionsvæske ved forsigtigt at vende infusionsposen. Omryst ikke.

Efter fortynding er infusionsvæsken med PREVYMIS klar og farveløs til gul i udseende. Farvevariationer inden for dette område påvirker ikke produktets kvalitet. Den fortyndede infusionsvæske skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Kasser den fortyndede infusionsvæske, hvis den er uklar, misfarvet eller indeholder andre partikler end nogle få små delvist gennemsigtige eller hvide partikler. Hvis et hætteglas tilsættes i en 250 ml intravenøs infusionspose med diluent, vil den endelige koncentration af letermovir ligge på omtrent 0,9 mg/ml (for dosis på 240 mg) og 1,8 mg/ml (for dosis på 480 mg).

## Administration

Se pkt. 4.2.

PREVYMIS fortyndet infusionsvæske skal administreres gennem et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron polyethersulfon (PES) *in-line* filter.

### Kompatible intravenøse opløsninger og andre lægemidler

PREVYMIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er kompatibelt med 0,9 % natriumchloridopløsning og 5 % glucoseopløsning.

PREVYMIS må ikke administreres samtidigt med andre kombinationer af lægemidler og diluenter i samme infusionslange (eller kanyler) end de nedenfor anførte.

### **Liste over kompatible lægemidler, når PREVYMIS og lægemidlerne\* klargøres i 0,9 % natriumchlorid**

- |                                      |                   |
|--------------------------------------|-------------------|
| • Ampicillinnatrium                  | • Fluconazol      |
| • Ampicillinnatrium/sulbactamnatrium | • Human insulin   |
| • Antithymocytglobulin               | • Magnesiumsulfat |
| • Caspofungin                        | • Methotrexat     |
| • Daptomycin                         | • Micafungin      |
| • Fentanylcitrat                     |                   |

\*Se produktresuméet for at bekræfte kompatibilitet ved simultan administration.

### **Liste over kompatible lægemidler, når PREVYMIS og lægemidlerne\* klargøres i 5 % glucose**

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| • Amphotericin B (lipidkompleks) <sup>†</sup> | • Hydrocortisonnatriumsuccinat |
| • Anidulafungin                               | • Morphinsulfat                |
| • Cefazolinnatrium                            | • Noradrenalinbitartrat        |
| • Ceftarolin                                  | • Pantoprazolnatrium           |
| • Ceftriaxonatrium                            | • Kaliumchlorid                |
| • Doripenem                                   | • Kaliumfosfat                 |
| • Famotidin                                   | • Tacrolimus                   |
| • Folsyre                                     | • Telavancin                   |
| • Ganciclovirnatrium                          | • Tigecyclin                   |

\*Se produktresuméet for at bekræfte kompatibilitet ved simultan administration.

<sup>†</sup>Amphotericin B (lipidkompleks) er kompatibelt med PREVYMIS. Amphotericin B (liposomt) er imidlertid inkompatibelt (se pkt. 6.2).

### Kompatible intravenøse infusionsposer og infusionsæt

PREVYMIS er kompatibelt med nedenstående intravenøse infusionsposer og infusionsæt. Intravenøse infusionsposer og infusionsæt, der ikke er anført nedenfor, må ikke anvendes.

#### *Intravenøse infusionsposer fremstillet af*

Polyvinylchlorid (PVC), ethylenvinylacetat (EVA) og polyolefin (polypropylen og polyethylen).

#### *Infusionsæt fremstillet af*

PVC, polyethylen (PE), polybutadien (PBD), siliconegummi (SR), styren-butadien-copolymer (SBC), styren-butadien-styren-copolymer (SBS) og polystyren (PS).

#### *Blødgøringsmidler*

Tris (2-ethylhexyl)-trimellitat (TOTM) og butylbenzylphthalat (BBP).

*Katetre*

Røntgenfast polyurethan.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. januar 2018  
Dato for seneste fornyelse: 24. august 2022

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
For at optimere sterilitetssikringsniveauet (SAL) for fremstillingsprocessen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen implementere de foranstaltninger, der er anført i PACMP ( <i>Post Approval Change Management Protocol</i> ), som er aftalt med CHMP vedrørende udvikling, validering og indførelse af terminalsterilisering.	31. marts 2025 (PACMP trin 3)

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton til 240 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PREVYMIS 240 mg filmovertrukne tabletter  
letermovir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 240 mg letermovir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet  
28x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse  
Tabletterne skal sluges hele med vand.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1245/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

PREVYMIS 240 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**

**Blister til 240 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PREVYMIS 240 mg tabletter  
letermovir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton til 480 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PREVYMIS 480 mg filmovertrukne tabletter  
letermovir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 480 mg letermovir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet  
28x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse  
Tabletterne skal sluges hele med vand.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1245/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

PREVYMIS 480 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**

**Blister til 480 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PREVYMIS 480 mg tabletter  
letermovir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton til 240 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 240 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
letermovir

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 12 ml hætteglas indeholder 240 mg letermovir.  
Hver ml indeholder 20 mg letermovir.

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium og cyclodextrin.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse efter fortynding, **skal infunderes gennem et *in-line* filter.**  
Kun til engangsbrug

### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

### 8. UDLØBSDATO

EXP

### 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1245/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Etiket til hætteglas til 240 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PREVYMIS 240 mg sterilt koncentrat  
letermovir  
i.v., skal infunderes gennem et *in-line* filter.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

**6. ANDET**

MSD

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton til 480 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 480 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
letermovir

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 24 ml hætteglas indeholder 480 mg letermovir.  
Hver ml indeholder 20 mg letermovir.

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium og cyclodextrin.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse efter fortynding, **skal infunderes gennem et *in-line* filter.**  
Kun til engangsbrug

### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

### 8. UDLØBSDATO

EXP

### 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1245/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Etiket til hætteglas til 480 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PREVYMIS 480 mg sterilt koncentrat  
letermovir  
i.v., skal infunderes gennem et *in-line* filter.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

**6. ANDET**

MSD

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Prevymis 240 mg fillovertrukne tabletter**

**Prevymis 480 mg fillovertrukne tabletter**

letermovir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Prevymis
3. Sådan skal du tage Prevymis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Prevymis er et antiviralt (virusbekæmpende) receptpligtigt lægemiddel, der indeholder det aktive stof letermovir.

Prevymis er et lægemiddel til voksne, som for nylig har gennemgået en stamcelle (knoglemarvs)-transplantation eller en nyretransplantation. Lægemidlet hjælper med at forhindre, at du bliver syg af CMV ('cytomegalovirus').

CMV er en virus. Hos de fleste personer skader CMV-virus dem ikke. Hvis du har et svækket immunsystem, efter at du har gennemgået en stamcelletransplantation eller en nyretransplantation, kan du imidlertid have en høj risiko for CMV-sygdom.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Prevymis

##### Tag ikke Prevymis

- hvis du er allergisk over for letermovir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prevymis (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et eller flere af disse lægemidler:
  - pimozid – anvendes mod Tourettes syndrom
  - sekalealkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) – anvendes mod migrænehovedpiner.
- hvis du tager følgende naturlægemiddel:
  - perikon (*Hypericum perforatum*).

Tag ikke Prevymis, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du begynder at tage Prevymis.

##### Hvis du tager Prevymis sammen med ciclosporin, må du ikke tage følgende lægemidler:

- dabigatran – anvendes mod blodpropper
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – mod forhøjet kolesterol.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis du også tager et lægemiddel mod forhøjet kolesterol (se listen over lægemidler i punktet "Brug af andre lægemidler sammen med Prevymis" nedenfor), skal du straks kontakte din læge, hvis du har uforklarlige muskelsmerter, især hvis du føler dig utilpas eller har feber. Det kan i så fald være nødvendigt at ændre din medicin eller din dosis. Se indlægssedlen for anden medicin, du får, for yderligere oplysninger.

Yderligere blodprøver kan være nødvendige for at monitorere følgende lægemidler:

- Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazol.

### **Børn og unge**

Prevymis må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Dette skyldes, at Prevymis ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Prevymis**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Årsagen er, at Prevymis kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker, og andre lægemidler kan påvirke, hvordan Prevymis virker. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, om det er sikkert at tage Prevymis sammen med andre lægemidler.

Der er visse lægemidler, som du **ikke må tage** sammen med Prevymis (se listen under "Tag ikke Prevymis hvis:").

Der er yderligere visse lægemidler, som du **ikke må tage** sammen med Prevymis og cyclosporin (se listen under "Hvis du tager Prevymis sammen med ciclosporin, må du ikke tage følgende lægemidler:").

Fortæl det også til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler. Dette skyldes, at lægen kan blive nødt til at ændre på din medicin eller ændre på dosis af din medicin:

- alfentanil – mod stærke smerter
- fentanyl – mod stærke smerter
- quinidin – mod unormal hjerterytme
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus – anvendes til at forebygge afstødning af transplantat
- voriconazol – mod svampeinfektioner
- statiner, f.eks. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – mod for højt kolesterol
- glyburid, repaglinid – mod for højt blodsukker
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin – mod epileptiske anfald eller krampeanfald
- dabigatran, warfarin – anvendes som blodfortyndende middel eller mod blodpropper
- midazolam – anvendes som et beroligende middel (sedativ)
- amiodaron – anvendes til at afhjælpe uregelmæssig hjerterytme
- orale kontrceptive steroider – til prævention
- omeprazol, pantoprazol – mod mavesår eller andre maveproblemer
- nafcillin – mod bakterieinfektioner
- rifabutin, rifampicin – mod mykobakterielle infektioner
- thioridazin – mod psykiske forstyrrelser
- bosentan – mod højt blodtryk i blodkarrene i lungerne
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – mod hiv
- modafinil – mod narkolepsi.

Du kan anmode lægen eller apotekspersonalet om en liste over de lægemidler, der kan interagere med Prevymis.

### **Graviditet**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel. Prevymis anbefales ikke under graviditeten, da det ikke er undersøgt hos gravide. Det er ukendt, om Prevymis vil skade dit ufødte barn, mens du er gravid.

### **Amning**

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du fortælle det til lægen, før du tager dette lægemiddel. Undlad at amme, mens du tager Prevymis. Det er ukendt, om Prevymis udskilles i modermælken og overføres til dit barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Prevymis kan i mindre grad påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner (se punkt 4 "Bivirkninger" nedenfor). Nogle patienter har rapporteret træthedfølelse eller vertigo (snurrende fornemmelse) under behandlingen med Prevymis. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før bivirkningerne er aftaget.

### **Prevymis indeholder lactose**

Prevymis indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Prevymis indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Prevymis**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Så meget skal du tage**

Den anbefalede dosis af Prevymis er en 480 mg tablet en gang dagligt. Hvis du også tager ciclosporin, vil lægen nedsætte dosis af Prevymis til en 240 mg tablet en gang dagligt.

- Tag Prevymis på samme tidspunkt hver dag.
- Tag medicinen med eller uden mad.

### **Sådan skal du tage tabletterne**

- Slug tabletten hel med vand. Du må ikke dele, knuse eller tygge tabletten.

### **Hvis du har taget for meget Prevymis**

Hvis du har taget for meget Prevymis, skal du straks kontakte lægen.

### **Hvis du har glemt at tage Prevymis**

Det er meget vigtigt, at du ikke glemmer at tage eller springer doser af Prevymis over.

- Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det dog næsten er tid til den næste dosis, så spring den manglende dosis over. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis af Prevymis på samme tid som erstatning for den glemte dosis.
- Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

### **Du må ikke holde op med at tage Prevymis**

Du må ikke holde op med at tage Prevymis uden først at have talt med lægen. Sørg for ikke at løbe tør for Prevymis. Derved får lægemidlet de bedste betingelser for at forhindre, at du bliver syg af CMV, efter at du har gennemgået en stamcelletransplantation eller en nyretransplantation.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.



## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- diarré
- kvalme
- opkastning.

**Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- allergisk reaktion (overfølsomhed) – symptomerne kan omfatte hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær, udslæt eller nældefeber, kløe, hævelse
- appetitløshed
- ændret smagssans
- hovedpine
- snurrende fornemmelse (vertigo)
- mavesmerter
- unormale prøveresultater for leverfunktion (dvs. forhøjede leverenzymværdier)
- muskelkramper
- forhøjet kreatinin i blodet - fremgår af blodprøveresultater
- træthedsfølelse
- hævede hænder eller fødder.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Prevymis indeholder:

- Aktivt stof: letermovir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 240 mg letermovir eller 480 mg letermovir.
- Øvrige indholdsstoffer:

#### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460), croscarmellosenatrium (E468), povidon (E1201), kolloid vandfri silica (E551), magnesiumstearat (E470b).

#### Filmovertræk

Lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171), triacetin (E1518), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (kun til 480 mg tabletter) (E172), carnaubavoks (E903). Se punkt 2 "Prevymis indeholder lactose" og "Prevymis indeholder natrium".

### Udseende og pakningsstørrelser

Prevymis 240 mg filmovertrukken tablet ("tablet") er en gul oval tablet præget med "591" på den ene side og virksomhedslogo på den anden side. Tabletten er 16,5 mm lang og 8,5 mm bred.

Prevymis 480 mg filmovertrukken tablet ("tablet") er en pink oval, bikonveks tablet præget med "595" på den ene side og virksomhedslogo på den anden side. Tabletten er 21,2 mm lang og 10,3 mm bred.

28x1 tabletterne er pakket i en karton, der indeholder perforerede enkeltdosisblisterkort (polyamid/aluminium/PVC-aluminium) (28 tabletter i alt).

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

#### **Fremstiller**

Organon Heist by  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@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 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

**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

**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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Prevymis 240 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning Prevymis 480 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning letermovir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Prevymis
3. Sådan får du Prevymis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Prevymis er et antiviralt (virusbekæmpende) receptpligtigt lægemiddel, der indeholder det aktive stof letermovir.

Prevymis er et lægemiddel til voksne, som for nylig har gennemgået en stamcelle (knoglemarvs)-transplantation eller en nyretransplantation. Lægemidlet hjælper med at forhindre, at du bliver syg af CMV ('cytomegalovirus').

CMV er en virus. Hos de fleste personer skader CMV-virus dem ikke. Hvis du har et svækket immunsystem, efter at du har gennemgået en stamcelletransplantation eller en nyretransplantation, kan du imidlertid have en høj risiko for CMV-sygdom.

#### 2. Det skal du vide, før du får Prevymis

##### Du må ikke få Prevymis

- hvis du er allergisk over for letermovir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prevymis (angivet i punkt 6).
- hvis du tager et eller flere af disse lægemidler:
  - pimozid – anvendes mod Tourettes syndrom
  - sekalealkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) – anvendes mod migrænehovedpiner.
- hvis du tager følgende naturlægemiddel:
  - perikon (*Hypericum perforatum*).

Du må ikke få Prevymis, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får behandling med Prevymis.

##### Hvis du tager Prevymis sammen med ciclosporin, må du ikke tage følgende lægemidler:

- dabigatran – anvendes mod blodpropper
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – mod forhøjet kolesterol.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis du også tager et lægemiddel mod forhøjet kolesterol (se listen over lægemidler i punktet "Brug af andre lægemidler sammen med Prevymis" nedenfor), skal du straks kontakte din læge, hvis du har uforklarlige muskelsmerter, især hvis du føler dig utilpas eller har feber. Det kan i så fald være nødvendigt at ændre din medicin eller din dosis. Se indlægssedlen for anden medicin, du får, for yderligere oplysninger.

Yderligere blodprøver kan være nødvendige for at monitorere følgende lægemidler:

- Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazol.

### **Børn og unge**

Prevymis må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Dette skyldes, at Prevymis ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Prevymis**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Årsagen er, at Prevymis kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker, og andre lægemidler kan påvirke, hvordan Prevymis virker. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, om det er sikkert at tage Prevymis sammen med andre lægemidler.

Der er visse lægemidler, som du **ikke må tage** sammen med Prevymis (se listen under "Du må ikke få Prevymis hvis:").

Der er yderligere visse lægemidler, som du **ikke må tage** sammen med Prevymis og cyclosporin (se listen under "Hvis du tager Prevymis sammen med ciclosporin, må du ikke tage følgende lægemidler:").

Fortæl det også til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler. Dette skyldes, at lægen kan blive nødt til at ændre på din medicin eller ændre på dosis af din medicin:

- alfentanil – mod stærke smerter
- fentanyl – mod stærke smerter
- quinidin – mod unormal hjerterytme
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus – anvendes til at forebygge afstødning af transplantat
- voriconazol – mod svampeinfektioner
- statiner, f.eks. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – mod for højt kolesterol
- glyburid, repaglinid – mod for højt blodsukker
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin – mod epileptiske anfald eller krampeanfald
- dabigatran, warfarin – anvendes som blodfortyndende middel eller mod blodpropper
- midazolam – anvendes som et beroligende middel (sedativ)
- amiodaron – anvendes til at afhjælpe uregelmæssig hjerterytme
- orale kontrceptive steroide – til prævention
- omeprazol, pantoprazol – mod mavesår eller andre maveproblemer
- nafcillin – mod bakterieinfektioner
- rifabutin, rifampicin – mod mykobakterielle infektioner
- thioridazin – mod psykiske forstyrrelser
- bosentan – mod højt blodtryk i blodkarrene i lungerne
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – mod hiv
- modafinil – mod narkolepsi.

Du kan anmode lægen eller apotekspersonalet om en liste over de lægemidler, der kan interagere med Prevymis.

### **Graviditet**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel. Prevymis anbefales ikke under graviditeten, da det ikke er undersøgt hos gravide. Det er ukendt, om Prevymis vil skade dit ufødte barn, mens du er gravid.

### **Amning**

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du fortælle det til lægen, før du tager dette lægemiddel. Undlad at amme, mens du tager Prevymis. Det er ukendt, om Prevymis udskilles i modermælken og overføres til dit barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Prevymis kan i mindre grad påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner (se punkt 4 Bivirkninger nedenfor). Nogle patienter har rapporteret træthedfølelse eller vertigo (snurrende fornemmelse) under behandlingen med Prevymis. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før bivirkningerne er aftaget.

### **Prevymis indeholder natrium**

Prevymis indeholder natrium. Fortæl det til lægen, før du får dette lægemiddel, hvis du er på en diæt med et lavt natriumindhold.

Hvert 240 mg hætteglas indeholder 23 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt). Dette svarer til 1,15 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Hvert 480 mg hætteglas indeholder 46 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt). Dette svarer til 2,30 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

### **Prevymis indeholder cyclodextrin**

Hver 240 mg dosis (12 ml hætteglas) af dette lægemiddel indeholder 1.800 mg cyclodextrin.

Hver 480 mg dosis (24 ml hætteglas) af dette lægemiddel indeholder 3.600 mg cyclodextrin.

Hvis du har en nyresygdom, skal du tale med din læge inden du får dette lægemiddel.

## **3. Sådan får du Prevymis**

Den anbefalede dosis af Prevymis er 480 mg en gang dagligt. Hvis du også tager ciclosporin, vil lægen nedsætte dosis af Prevymis til 240 mg en gang dagligt.

Du vil få Prevymis som en infusion (drop) i en vene, og det vil tage omkring 1 time.

Du vil få Prevymis en gang om dagen.

### **Hvis du har fået for meget Prevymis**

Hvis du tror, at du har fået for meget Prevymis, skal du straks fortælle det til lægen.

### **Hvis du glemmer din aftale om at få Prevymis**

Det er meget vigtigt, at du ikke glemmer at få eller springer infusioner med Prevymis over.

- Hvis du glemmer din aftale om at få Prevymis, skal du straks kontakte lægen for at få en ny aftale.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- diarré
- kvalme
- opkastning.

**Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- allergisk reaktion (overfølsomhed) – symptomerne kan omfatte hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær, udslæt eller nældefeber, kløe, hævelse
- appetitløshed
- ændret smagssans
- hovedpine
- snurrende fornemmelse (vertigo)
- mavesmerter
- unormale prøveresultater for leverfunktion (dvs. forhøjede leverenzymværdier)
- muskelkramper
- forhøjet kreatinin i blodet - fremgår af blodprøveresultater
- træthedsfølelse
- hævede hænder eller fødder.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk i-brug-stabilitet er påvist i 48 timer ved 25 °C og i 48 timer ved 2-8 °C.

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal lægemidlet anvendes straks. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, er i-brug-opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Eventuel resterende infusionsvæske skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.



## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Prevymis indeholder:

- Aktivt stof: letermovir. Hvert hætteglas indeholder 240 mg eller 480 mg letermovir. Hver ml koncentrat indeholder 20 mg.
- Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylbetadex (cyclodextrin), natriumchlorid, natriumhydroxid (E524), vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 "Prevymis indeholder natrium" og "Prevymis indeholder cyclodextrin".

### Udseende og pakningsstørrelser

Prevymis 240 mg og 480 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat), er en klar, farveløs væske og kan indeholde nogle få produktrelaterede små delvist gennemsigtige eller hvide partikler.

240 mg og 480 mg koncentratet til infusionsvæske, opløsning, leveres i hætteglas af klart glas. Hvert hætteglas er pakket i en karton.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

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

### Nederland

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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Instruktion vedrørende klargøring og administration af Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglassene med Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er kun til engangsbrug. Eventuelle rester skal bortskaffes.

#### Administration gennem et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron PES *in-line* filter

Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, kan indeholde nogle få produktrelaterede små delvist gennemsigtige eller hvide partikler. Ved administration af Prevymis fortyndet infusionsvæske er det altid påkrævet at anvende et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES *in-line* filter, uanset om disse produktrelaterede partikler er synlige i hætteglasset eller i den fortyndede infusionsvæske.

#### Klargøring

Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes før intravenøs anvendelse. Instruktionerne vedrørende klargøring og administration er de samme for begge doser.

- Kontroller hætteglassets indhold for misfarvning og partikler før fortynding. Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar, farveløs opløsning og kan indeholde nogle få produktrelaterede små delvist gennemsigtige eller hvide partikler.
- Brug ikke hætteglasset, hvis opløsningen er uklær, misfarvet eller indeholder andre partikler end nogle få små delvist gennemsigtige eller hvide partikler.
- Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, må ikke anvendes sammen med intravenøse infusionsposer og infusionsæt, der indeholder polyurethan eller blødgøringsmidlet diethylhexylphthalat (DEHP). Materialer, der er fri for phthalater, er også DEHP-frie.
- Omryst ikke hætteglasset med Prevymis.
- Tilsæt et enkelt-dosis-hætteglas (enten 12 ml (240 mg dosis) eller 24 ml (480 mg dosis)) med Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, til en 250 ml fyldt intravenøs infusionspose, der indeholder enten 0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucose, og bland den fortyndede infusionsvæske ved forsigtigt at vende infusionsposen. Omryst ikke.
- Efter fortynding er infusionsvæsken med Prevymis klar og farveløs til gul i udseende. Farvevariationer inden for dette område påvirker ikke produktets kvalitet. Den fortyndede infusionsvæske skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Kasser den fortyndede infusionsvæske, hvis den er uklær, misfarvet eller indeholder andre partikler end nogle få små delvist gennemsigtige eller hvide partikler. Hvis et hætteglas tilsættes en 250 ml intravenøs infusionspose med diluent, vil den endelige koncentration af letermovir ligge på omtrent 0,9 mg/ml (for dosis på 240 mg) og 1,8 mg/ml (for dosis på 480 mg).

#### Administration

- Den fortyndede infusionsvæske skal administreres gennem et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES *in-line* filter.
- Den fortyndede infusionsvæske må kun administreres gennem et sterilt 0,2 mikron eller 0,22 mikron PES *in-line* filter.
- Prevymis må kun administreres som intravenøs infusion. Må ikke administreres som intravenøs push- eller bolus-injektion.
- Efter fortynding skal Prevymis administreres som intravenøs infusion via et perifert eller centralt venekateter over et samlet tidsrum på ca. 60 minutter. Hele indholdet af den intravenøse infusionspose skal administreres.

## Kompatible intravenøse opløsninger og andre lægemidler

- Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er kompatibelt med 0,9 % natriumchloridopløsning og 5 % glucoseopløsning.
- Kompatible lægemidler er anført nedenfor.
- Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført nedenfor.
- Prevymis må ikke administreres samtidigt med andre kombinationer af lægemidler og diluenter i samme infusionsslange (eller kanyler) end de nedenfor anførte.

### **Liste over kompatible lægemidler, når Prevymis og lægemidlerne\* klargøres i 0,9 % natriumchlorid**

- |                                      |                   |
|--------------------------------------|-------------------|
| • Ampicillinnatrium                  | • Fluconazol      |
| • Ampicillinnatrium/sulbactamnatrium | • Human insulin   |
| • Antithymocytglobulin               | • Magnesiumsulfat |
| • Caspofungin                        | • Methotrexat     |
| • Daptomycin                         | • Micafungin      |
| • Fentanylcitrat                     |                   |

\*Se produktresuméet for at bekræfte kompatibilitet ved simultan administration.

### **Liste over kompatible lægemidler, når Prevymis og lægemidlerne\* klargøres i 5 % glucose**

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| • Amphotericin B (lipidkompleks) <sup>†</sup> | • Hydrocortisonnatriumsuccinat |
| • Anidulafungin                               | • Morphinsulfat                |
| • Cefazolinnatrium                            | • Noradrenalinbitartrat        |
| • Ceftarolin                                  | • Pantoprazolnatrium           |
| • Ceftriaxonatrium                            | • Kaliumchlorid                |
| • Doripenem                                   | • Kaliumfosfat                 |
| • Famotidin                                   | • Tacrolimus                   |
| • Folsyre                                     | • Telavancin                   |
| • Ganciclovirnatrium                          | • Tigecyclin                   |

\*Se produktresuméet for at bekræfte kompatibilitet ved simultan administration.

<sup>†</sup>Amphotericin B (lipidkompleks) er kompatibelt med Prevymis. Amphotericin B (liposomalt) er imidlertid inkompatibelt (se pkt. 6.2).

## Kompatible intravenøse infusionsposer og infusionsæt

Prevymis er kompatibelt med nedenstående intravenøse infusionsposer og infusionsæt. Intravenøse infusionsposer og infusionsæt, der ikke er anført nedenfor, må ikke anvendes.

### *Intravenøse infusionsposer fremstillet af*

Polyvinylchlorid (PVC), ethylvinylacetat (EVA) og polyolefin (polypropylen og polyethylen).

### *Infusionsæt fremstillet af*

PVC, polyethylen (PE), polybutadien (PBD), siliconegummi (SR), styren-butadien-copolymer (SBC), styren-butadien-styren-copolymer (SBS) og polystyren (PS).

### *Blødgøringsmidler*

Tris (2-ethylhexyl)-trimellitat (TOTM) og butylbenzylphthalat (BBP).

### *Katetre*

Røntgenfast polyurethan.

## Inkompatible lægemidler

Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fysisk inkompatibelt med amiodaronhydrochlorid, amphotericin B (liposomalt), aztreonam, cefepimhydrochlorid, ciprofloxacin,

ciclosporin, diltiazemhydrochlorid, filgrastim, gentamicinsulfat, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam-HCl, mycophenolatmofetilhydrochlorid, ondansetron, palonosetron.

#### Inkompatible intravenøse infusionsposer og infusionsæt

Prevymis koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er inkompatibelt med infusionsæt med slanger, der indeholder diethylhexylphthalat (DEHP) blødgøringsmidler og polyurethan.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.