

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten  
PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### PREVYMIS 240 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 240 mg Letermovir.

### PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 480 mg Letermovir.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 240-mg-Filmtablette enthält 4 mg Lactose (als Monohydrat).  
Jede 480-mg-Filmtablette enthält 6,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette)

### PREVYMIS 240 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale Tablette mit den Abmessungen 16,5 mm × 8,5 mm, die auf der einen Seite mit „591“ und auf der anderen Seite mit dem Firmenlogo geprägt ist.

### PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

Rosafarbene, ovale bikonvexe Tablette mit den Abmessungen 21,2 mm × 10,3 mm, die auf der einen Seite mit „595“ und auf der anderen Seite mit dem Firmenlogo geprägt ist.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet.

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit PREVYMIS sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten verfügt, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation oder eine Nierentransplantation erhalten haben.

### Dosierung

PREVYMIS ist auch als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar (240 mg und 480 mg).

PREVYMIS Tabletten und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt eine 480 mg Tablette einmal täglich.

### *HSCT*

Mit der Einnahme von PREVYMIS sollte nach einer HSCT begonnen werden. Mit der Einnahme von PREVYMIS kann am Tag der Transplantation begonnen werden und nicht später als 28 Tage nach der HSCT. Mit der Einnahme von PREVYMIS kann vor oder nach dem Engraftment (Anwachsen des Transplantats) begonnen werden. Eine Prophylaxe mit PREVYMIS sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach HSCT fortgeführt werden.

Eine verlängerte Prophylaxe mit PREVYMIS, die über 100 Tage nach HSCT hinausgeht, kann für manche Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein (siehe Abschnitt 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von PREVYMIS über mehr als 200 Tage wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

### *Nierentransplantation*

Die Behandlung mit PREVYMIS sollte am Tag der Transplantation und nicht später als 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und über einen Zeitraum von 200 Tagen nach der Transplantation fortgeführt werden.

### *Dosisanpassung*

Wenn PREVYMIS in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS angewendet, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden.
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS abgesetzt, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS auf 480 mg einmal täglich erhöht werden.
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von PREVYMIS erforderlich.

### *Vergessene Dosis*

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine vergessene Dosis von PREVYMIS nachgeholt werden muss, sobald dies bemerkt wird. Falls sich diese nicht erinnern, bis es schon Zeit ist, die nächste Dosis einzunehmen, sollte die vergessene Dosis ausgelassen und mit dem gewohnten Dosierungsschema fortgefahren werden. Die Patienten sollten ihre nächste Dosis nicht verdoppeln oder mehr einnehmen als verordnet.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Eine altersgemäße Dosisanpassung von PREVYMIS ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung wird PREVYMIS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung*

Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird PREVYMIS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von PREVYMIS empfohlen. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) mit oder ohne Dialyse ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht nachgewiesen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PREVYMIS bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

### Art der Anwendung

Zur Einnahme.

Die Tablette sollte im Ganzen geschluckt werden und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tablette sollte nicht geteilt, zerdrückt oder gekaut werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Die gemeinsame Anwendung mit Pimozid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gemeinsame Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gemeinsame Anwendung mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Kombination von Letermovir mit Ciclosporin:

Die gemeinsame Anwendung mit Dabigatran, Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überwachung der CMV-DNA bei HSCT-Empfängern

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir wurden in einer Phase-III-Studie (P001) bei HSCT-Empfängern mit einem negativen CMV-DNA-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde wöchentlich bis Woche 14 nach Transplantation kontrolliert und anschließend alle 2 Wochen bis Woche 24. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letermovir beendet und eine Standardversorgung mit einer präemptiven Therapie (PET) oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letermovir-Prophylaxe eingeleitet wurde und deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 5.1).

### Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen

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

- möglichen klinisch signifikanten Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gemeinsam angewendeten anderen Arzneimitteln oder Letermovir,
- signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln und damit verminderte therapeutische Wirkung des gemeinsam angewendeten Arzneimittels.

In Tabelle 1 sind Maßnahmen zur Vorbeugung oder zur Handhabung von diesen bekannten oder potenziell signifikanten Wechselwirkungen sowie Dosierungsempfehlungen angegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

### Wechselwirkungen

PREVYMIS sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind (z.B. Alfentanil, Fentanyl und Chinidin), mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann. Eine engmaschige Überwachung und/oder Dosisanpassung von gemeinsam angewendeten CYP3A-Substraten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Generell wird eine engmaschigere Überwachung der Konzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus in den ersten beiden Wochen nach Beginn und nach Beendigung der Anwendung von Letermovir (siehe Abschnitt 4.5) sowie auch nach Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen.

Letermovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken (siehe Abschnitt 4.5).

Ein therapeutisches Monitoring (therapeutic drug monitoring, TDM) wird daher für Voriconazol empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden, wie beispielsweise von vielen Statinen (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1).

### Sonstige Bestandteile

PREVYMIS enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Allgemeine Informationen über Unterschiede in der Exposition zwischen den verschiedenen Therapieregimen mit Letermovir

-Die geschätzte Letermovir-Plasmaexposition ist unterschiedlich, abhängig vom gewählten Dosierungsregime (siehe Tabelle in Abschnitt 5.2). Daher sind die klinischen Auswirkungen der Letermovir-Wechselwirkungen abhängig vom gewählten Letermovir-Therapieregime und davon, ob Letermovir mit Ciclosporin kombiniert wird oder nicht.

-Die Kombination von Ciclosporin und Letermovir kann zu stärker ausgeprägten oder zusätzlichen Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel führen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Letermovir (siehe Tabelle 1).

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Letermovir

Die Elimination von Letermovir erfolgt *in vivo* über biliäre Ausscheidung und Glucuronidierung. Die relative Bedeutung dieser Eliminationswege ist nicht bekannt. Bei beiden Eliminationswegen erfolgt

die aktive Aufnahme in Hepatozyten über den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/3. Nach der Aufnahme wird die Glucuronidierung von Letemovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint wohl Letemovir dem P-gp- und BCRP-vermittelten Efflux in Leber und Darm zu unterliegen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Induktoren von metabolisierenden Enzymen oder Transportern

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS (mit oder ohne Ciclosporin) mit starken oder moderaten Induktoren von Transportern (z.B. P-gp) und/oder Enzymen (z.B. UGTs) wird nicht empfohlen, da dies zu einem subtherapeutischen Plasmaspiegel von Letemovir führen kann (siehe Tabelle 1).

-Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifabutin und Phenobarbital.

-Beispiele für moderate Induktoren sind Thioridazin, Modafinil, Ritonavir, Lopinavir, Efavirenz und Etravirin.

Die gemeinsame Anwendung mit Rifampicin führte zu einem initialen, klinisch nicht relevanten Anstieg der Plasmakonzentration von Letemovir (aufgrund von OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition), gefolgt von einer klinisch relevanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Letemovir (aufgrund der Induktion von P-gp/UGT) bei kontinuierlicher Anwendung von Rifampicin (siehe Tabelle 1).

#### Zusätzliche Wirkungen anderer Arzneimittel auf Letemovir, die bei einer Kombination mit Ciclosporin relevant sind

##### *Inhibitoren von OATP1B1 oder 3*

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letemovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS und Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird eine einmal tägliche Dosis von 240 mg PREVYMIS empfohlen (siehe Tabelle 1 sowie Abschnitte 4.2 und 5.2). Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von anderen OATP1B1/3-Inhibitoren mit Letemovir und Ciclosporin.

-Beispiele für OATP1B1-Inhibitoren sind Gemfibrozil, Erythromycin, Clarithromycin sowie einige Proteaseinhibitoren (Atazanavir, Simeprevir).

##### *Inhibitoren von P-gp/BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, breast cancer resistance protein, BCRP)*

*In-vitro*-Ergebnisse zeigen, dass Letemovir ein P-gp/BCRP-Substrat ist. Änderungen der Letemovir-Plasmakonzentrationen aufgrund einer Inhibition von P-gp/BCRP durch Itraconazol sind klinisch nicht relevant.

#### Wirkung von Letemovir auf andere Arzneimittel

##### *Arzneimittel, die hauptsächlich über den Stoffwechsel ausgeschieden oder durch aktiven Transport beeinflusst werden*

Letemovir ist in aller Regel *in vivo* ein Induktor von Enzymen und Transportern. Im Allgemeinen kann eine Induktion erwartet werden, außer es wird gleichzeitig ein bestimmtes Enzym oder Transporter inhibiert (siehe unten). Daher kann Letemovir potenziell zu niedrigeren Plasmakonzentrationen und möglicherweise verminderter Wirksamkeit von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln führen, die hauptsächlich über den Metabolismus oder durch aktiven Transport eliminiert werden.

Das Ausmaß des induzierenden Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letemovir ab und davon, ob Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Der volle induzierende Effekt kann 10 bis 14 Tage nach Beginn der Anwendung von Letemovir erwartet werden. Die Zeit, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel jeweils braucht, den Steady State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist.

*In vitro* ist Letermovir ein Inhibitor von CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 und OAT3 bei in vivo relevanten Konzentrationen. *In-vivo*-Studien zur Untersuchung des Nettoeffektes auf CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 sowie auf CYP2C19 stehen zur Verfügung. Der Nettoeffekt *in vivo* auf die anderen genannten Enzyme und Transporter ist nicht bekannt. Detaillierte Informationen werden nachfolgend aufgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob Letermovir die Exposition von Piperacillin/Tazobactam, Amphotericin B und Micafungin beeinflusst. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Letermovir und diesen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Aufgrund der Induktion besteht ein theoretisches Risiko für eine Senkung der Plasmaspiegel, deren Ausmaß und klinische Bedeutung jedoch gegenwärtig nicht bekannt sind.

#### *Über CYP3A metabolisierte Arzneimittel*

*In vivo* ist Letermovir ein moderater Inhibitor von CYP3A. Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit oralem Midazolam (ein CYP3A-Substrat) führt zu 2-bis 3-fach erhöhten Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Anwendung von PREVYMIS kann zu klinisch relevanten Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Substraten von CYP3A führen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

-Beispiele für solche Arzneimittel umfassen bestimmte Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus), HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und Amiodaron (siehe Tabelle 1). Pimozid und Mutterkornalkaloide sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Ausmaß des durch CYP3A verursachten inhibitorischen Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letermovir ab und davon, ob Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird.

Aufgrund der zeitabhängigen Inhibition und der gleichzeitigen Induktion wird der Nettoeffekt der Enzymhemmung möglicherweise erst nach 10 bis 14 Tagen erreicht. Die Zeitdauer, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel braucht, den Steady State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist. Nach dem Behandlungsende dauert es 10 bis 14 Tage, bis der inhibitorische Effekt verschwunden ist. Bei einer Überwachung wird empfohlen, diese in den ersten beiden Wochen nach Beginn und Absetzen der Anwendung von Letermovir durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4) sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir.

#### *Von OATP1B1/3 transportierte Arzneimittel*

Letermovir ist ein Inhibitor von OATP1B1/3-Transportern. Die Anwendung von PREVYMIS kann zu einem klinisch relevanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1/3 sind, führen.

-Beispiele für solche Arzneimittel umfassen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Fexofenadin, Repaglinid und Glibenclamid (siehe Tabelle 1). Bei Vergleich der Letermovir-Regime ohne Ciclosporin ist die Wirkung nach intravenöser Gabe ausgeprägter als nach oraler Gabe von Letermovir.

Das Ausmaß der durch OATP1B1/3 vermittelten Inhibition auf andere gemeinsam angewendete Arzneimittel ist vermutlich größer, wenn PREVYMIS zusammen mit Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) angewendet wird. Dies ist zu beachten, wenn das Letermovir-Regime während der Behandlung mit einem OATP1B1/3-Substrat geändert wird.

#### *Über CYP2C9 und/oder CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel*

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Voriconazol (ein CYP2C19-Substrat) führt zu signifikant verminderten Voriconazol-Plasmakonzentrationen, was darauf hindeutet, dass Letermovir ein Induktor von CYP2C19 ist. Auch CYP2C9 wird vermutlich induziert. Letermovir kann die Exposition von CYP2C9- und /oder CYP2C19-Substraten verringern, so dass möglicherweise subtherapeutische Konzentrationen erreicht werden.

-Zu diesen Arzneimitteln zählen u.a. Warfarin, Voriconazol, Diazepam, Lansoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Tilidin und Tolbutamid (siehe Tabelle 1).

Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung bei oraler Anwendung von Letermovir ohne Ciclosporin nicht so ausgeprägt ist, wie unter intravenöser Anwendung von Letermovir mit oder ohne Ciclosporin oder oraler Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin. Dies ist zu beachten, wenn das Letermovir-Regime während der Behandlung mit einem CYP2C9- oder CYP2C19-Substrat geändert wird. Bitte beachten Sie bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Interaktion auch die obenstehenden allgemeinen Hinweise zur Induktion.

#### *Über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel*

*In vitro* hemmt Letermovir CYP2C8, kann aber aufgrund seines Induktionspotenzials CYP2C8 auch induzieren. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt.

-Zu den Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C8 eliminiert werden, zählt Repaglinid (siehe Tabelle 1). Die gemeinsame Anwendung von Repaglinid und Letermovir mit oder ohne Ciclosporin wird nicht empfohlen.

#### *Arzneimittel, die intestinal über P-gp transportiert werden*

Letermovir ist ein Induktor intestinalen P-gps. Die Anwendung von PREVYMIS kann die Plasmakonzentrationen gemeinsam angewandeter Arzneimittel, für die der intestinale P-gp-Transport eine wichtige Rolle spielt, wie z. B. bei Dabigatran und Sofosbuvir, in klinisch bedeutsamem Ausmaß verringern.

#### *Arzneimittel, die über CYP2B6 oder UGT1A1 metabolisiert oder von BCRP oder OATP2B1 transportiert werden*

Letermovir ist *in vivo* allgemein ein Induktor von CYP2B6 und UGT1A1, aber es wurde auch beobachtet, dass es *in vitro* CYP2B6, UGT1A1, BCRP und OATP2B1 inhibiert. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt. Daher können die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind, bei Kombination mit Letermovir ansteigen oder sinken. Eine zusätzliche Überwachung kann notwendig sein; beachten Sie dazu die Fachinformationen solcher Arzneimittel.

-Ein Beispiel für CYP2B6-metabolisierte Arzneimittel ist Bupropion.

-Beispiele für UGT1A1-metabolisierte Arzneimittel sind Raltegravir und Dolutegravir.

-Beispiele für BCRP-transportierte Arzneimittel sind Rosuvastatin und Sulfasalazin.

-Ein Beispiel für OATP2B1-transportierte Arzneimittel ist Celiprolol.

#### *Arzneimittel, die über den renalen Transporter OAT3 transportiert werden*

*In-vitro*-Daten legen nahe, dass Letermovir ein Inhibitor von OAT3 ist; daher kann Letermovir auch *in vivo* ein OAT3-Inhibitor sein. Die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, können ansteigen.

-Beispiele für OAT3-transportierte Arzneimittel sind Ciprofloxazin, Tenofovir, Imipenem und Cilastatin.

#### Allgemeine Informationen

Falls aufgrund einer Anwendung von PREVYMIS Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln durchgeführt werden, sollten nach Beendigung der Anwendung von PREVYMIS die Dosen wieder neu angepasst werden. Eine Dosisanpassung kann auch bei einem Wechsel der Art der Anwendung oder des Immunsuppressivums erforderlich sein.

Tabelle 1 enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Die aufgeführten Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit PREVYMIS durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Wechselwirkungen, die unter PREVYMIS auftreten können (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.1 und 5.2).



**Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln. Beachten Sie, dass die Tabelle nicht vollständig ist, aber Beispiele für klinisch relevante Wechselwirkungen aufführt. Beachten Sie auch die obenstehenden allgemeinen Informationen zu Wechselwirkungen.**

Soweit nicht anders angegeben, wurden die Studien zu Wechselwirkungen mit oral gegebenem Letermovir ohne Ciclosporin durchgeführt. Bitte berücksichtigen Sie, dass das Interaktionspotenzial und die klinischen Auswirkungen unterschiedlich sein können, je nachdem, ob Letermovir oral oder intravenös angewendet wird oder ob es gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Bei Änderung der Anwendungsart oder Wechsel des Immunsuppressivums sind die Empfehlungen zu Kombinationen erneut zu beachten.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>Antibiotika</b>		
Nafcillin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Nafcillin kann die Plasmakonzentration von Letermovir verringern. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Nafcillin wird nicht empfohlen.
<b>Antimykotika</b>		
Fluconazol (400 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg Einzeldosis)	↔ 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 im Steady State nicht untersucht. Erwartet: ↔ Fluconazol ↔ Letermovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Itraconazol (200 mg einmal täglich oral)/Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↔ 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)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Posaconazol <sup>‡</sup> (300 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
Voriconazol <sup>‡</sup> (200 mg zweimal täglich)/Letermovir (480 mg täglich)	↓ Voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19-Induktion)	Falls eine gemeinsame Anwendung erforderlich ist, wird ein TDM für Voriconazol in den ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letermovir sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums empfohlen.
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Rifabutin wird nicht empfohlen.
Rifampicin		
(600 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (480 mg Einzeldosis oral)	↔ 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- und/oder P-gp-Inhibition)	
(600 mg Einzeldosis intravenös)/Letermovir (480 mg Einzeldosis oral)	↔ 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- und/oder P-gp-Inhibition)	Mehrfachdosen von Rifampicin reduzieren die Plasmakonzentration von Letermovir. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Rifampicin wird nicht empfohlen.
(600 mg einmal täglich oral)/Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ 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)  (Summe aus OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition und P-gp/UGT-Induktion)	
(600 mg einmal täglich oral [24 Stunden nach der Anwendung von Rifampicin]) <sup>§</sup> /Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ 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>Antipsychotika</b>		
Thioridazin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Thioridazin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Thioridazin wird nicht empfohlen.

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
<b>Endothelinantagonisten</b>		
Bosentan	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Bosentan kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Bosentan wird nicht empfohlen.
<b>Virostatika</b>		
Aciclovir <sup>‡</sup> (400 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Valaciclovir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Valaciclovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Pflanzliche Präparate</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Johanniskraut kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Johanniskraut ist kontraindiziert.
<b>HIV-Medikamente</b>		
Efavirenz	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)  ↑ oder ↓ Efavirenz (CYP2B6-Inhibition oder - Induktion)	Efavirenz kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Efavirenz wird nicht empfohlen.
Etravirin, Nevirapin, Ritonavir, Lopinavir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Diese antiretroviralen Arzneimittel können die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit diesen antiretroviralen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer</b>		
Atorvastatin <sup>‡</sup> (20 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Statin-bedingte Nebenwirkungen wie Myopathien sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg täglich nicht überschreiten <sup>#</sup> .  Obwohl nicht untersucht, wird erwartet, dass bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin das Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin größer ist als bei alleiniger Gabe von PREVYMIS. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin ist Atorvastatin kontraindiziert.
Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ HMG-CoA-Reduktase-Hemmer  (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen dieser Statine erheblich erhöhen. Daher wird eine gleichzeitige Anwendung mit PREVYMIS allein nicht empfohlen.  Wenn PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist die Anwendung dieser Statine kontraindiziert.
Fluvastatin, Pravastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ HMG-CoA-Reduktase-Hemmer  (OATP1B1/3- und/oder BCRP-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Statinen erhöhen.  Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion der Statine erforderlich <sup>#</sup> . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.  Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist <sup>#</sup> . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>Immunsuppressiva</b>		
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/ Letermovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19)  (CYP3A-Inhibition)	Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg täglich)	↑ Letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3-Inhibition)	Die Vollblutkonzentration von Ciclosporin sollte engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden <sup>#</sup> .
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Mycophenolsäure 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)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (CYP3A-Inhibition)  Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden <sup>#</sup> .  Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte bei der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin bei Beginn und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden.  Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten.  Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter PREVYMIS allein.

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-Inhibition)	Die Vollblutkonzentration von Tacrolimus sollte engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden <sup>#</sup> .
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (80 mg zweimal täglich)	↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1)	
<b>Orale Kontrazeptiva</b>		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) Einzeldosis/Letermovir (480 mg täglich)	↔ 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)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere Kontrazeptiva mit systemischer Wirkung	Risiko für ↓ kontrazeptiver Steroide	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen anderer oraler kontrazeptiver Steroide reduzieren und dadurch deren Wirksamkeit beeinträchtigen. Um einen angemessenen kontrazeptiven Schutz mit einem oralen Kontrazeptivum zu gewährleisten, sollten solche Kontrazeptiva gewählt werden, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten.
<b>Antidiabetika</b>		
Repaglinid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ oder ↓ Repaglinid  (CYP2C8-Induktion, CYP2C8- und OATP1B-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Repaglinid erhöhen oder reduzieren (der Nettoeffekt ist nicht bekannt).  Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen.  Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist aufgrund der zusätzlichen OATP1B-Inhibition durch Ciclosporin zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Repaglinid ansteigen. Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen <sup>#</sup> .

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
Glibenclamid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Glibenclamid  (OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)	Letemovir kann die Plasmakonzentration von Glibenclamid erhöhen.  Eine engmaschige Überwachung der Glucose-Konzentrationen wird während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letemovir, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir empfohlen.  Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungsempfehlungen zu beachten.
<b>Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)</b>		
Carbamazepin, Phenobarbital	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Carbamazepin oder Phenobarbital können die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Carbamazepin oder Phenobarbital wird nicht empfohlen.
Phenytoin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir  (P-gp/UGT-Induktion)  ↓ Phenytoin  (CYP2C9/19-Induktion)	Phenytoin kann die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren.  Letemovir kann die Plasmakonzentration von Phenytoin reduzieren.  Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Phenytoin wird nicht empfohlen.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>Orale Antikoagulanzen</b>		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Warfarin  (CYP2C9-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Warfarin reduzieren.  Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit PREVYMIS sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden <sup>#</sup> .  Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letermovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Dabigatran  (intestinale P-gp-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Dabigatran reduzieren und seine Wirksamkeit vermindern. Aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran ist die gemeinsame Anwendung zu vermeiden. Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist Dabigatran kontraindiziert.
<b>Sedativa</b>		
Midazolam (1 mg Einzeldosis intravenös)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)  Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	↑ Midazolam intravenös: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  oral: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (CYP3A-Inhibition)	Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Midazolam sollte eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden <sup>#</sup> . Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Midazolam kann größer sein, wenn Midazolam oral gemeinsam mit Letermovir in klinischer Dosis gegeben wird, als bei der untersuchten Dosis.



Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>Opioidagonisten</b>		
Beispiele: Alfentanil, Fentanyl	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ über CYP3A metabolisierter Opiode  (CYP3A-Inhibition)	Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich mit diesen Arzneimitteln assoziierten Nebenwirkungen wird während einer gemeinsamen Anwendung empfohlen. Eine Dosisanpassung der über CYP3A metabolisierten Opiode kann erforderlich sein <sup>#</sup> (siehe Abschnitt 4.4).  Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin kann das Ausmaß der Erhöhung der Plasmakonzentrationen der über CYP3A metabolisierten Opiode noch größer sein. Eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer länger anhaltenden Sedierung sollte während der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Antiarrhythmika</b>		
Amiodaron	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Amiodaron  (hauptsächlich CYP3A-Inhibition und CYP2C8-Inhibition oder -Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen.  Bei gemeinsamer Anwendung wird eine regelmäßige Überwachung von mit Amiodaron assoziierten Nebenwirkungen empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von Amiodaron mit PREVYMIS sollte die Konzentration von Amiodaron regelmäßig kontrolliert werden <sup>#</sup> .
Chinidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Chinidin  (CYP3A-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Chinidin erhöhen.  Eine engmaschige klinische Überwachung sollte während der Anwendung von PREVYMIS mit Chinidin erfolgen. Beachten Sie dazu die entsprechende Fachinformation <sup>#</sup> .

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
<b>Kardiovaskuläre Arzneimittel</b>		
Digoxin <sup>‡</sup> (0,5 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp-Induktion)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Protonenpumpen-Hemmer</b>		
Omeprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Omeprazol  (Induktion von CYP2C19)  Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren.  Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
Pantoprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Pantoprazol  (vermutlich aufgrund der Induktion von CYP2C19)  Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren.  Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
<b>Psychostimulanzien</b>		
Modafinil	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Modafinil kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Modafinil wird nicht empfohlen.
<p>*Diese Tabelle ist nicht vollständig.  <sup>†</sup> ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg  ↔ = keine klinisch relevante Veränderung  <sup>‡</sup> Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letermovir auf das  gemeinsam angewendete Arzneimittel.  <sup>§</sup> Diese Daten stellen die Wirkung von Rifampicin auf Letermovir 24 Stunden nach Anwendung der  finalen Dosis von Rifampicin dar.  <sup>#</sup> Beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen.</p>		

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Letermovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

PREVYMIS wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Letermovir in die Muttermilch übertritt.

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letermovir in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens für das Kind und des Vorteils der Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abzustillen ist oder die Anwendung von PREVYMIS zu beenden ist bzw. auf die Anwendung verzichtet wird.

### Fertilität

Bei Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität. Eine irreversible testikuläre Toxizität und eine Beeinträchtigung der Fertilität wurden bei männlichen Ratten beobachtet, jedoch nicht bei männlichen Mäusen oder männlichen Affen.

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

PREVYMIS kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Studienteilnehmern wurden während der Behandlung mit PREVYMIS Ermüdung (Fatigue) und Schwindel (Vertigo) berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung der Sicherheit von PREVYMIS beruht auf drei klinischen Phase-III-Studien.

#### *HSCT*

In der Studie P001 erhielten 565 HSCT-Empfänger PREVYMIS oder Placebo über 14 Wochen nach Transplantation und wurden hinsichtlich der Sicherheit bis Woche 24 nach Transplantation nachbeobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmer in der PREVYMIS Gruppe und häufiger als unter Placebo auftraten, waren: Übelkeit (7,2%), Diarrhö (2,4%) und Erbrechen (1,9%). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die zum Absetzen von PREVYMIS führten, waren: Übelkeit (1,6%), Erbrechen (0,8%) und abdominaler Schmerz (0,5%).

In der Studie P040 erhielten 218 HSCT-Empfänger PREVYMIS oder Placebo von Woche 14 (~ 100 Tage) bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach der HSCT und wurden hinsichtlich der Sicherheit bis Woche 48 nach der HSCT nachbeobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die gemeldeten Nebenwirkungen stimmten mit dem in Studie P001 beschriebenen Sicherheitsprofil von PREVYMIS überein.

#### *Nierentransplantation*

In der Studie P002 erhielten 292 Nierentransplantatempfänger PREVYMIS bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach der Transplantation (siehe Abschnitt 5.1).

## Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Studienteilnehmern beschrieben, die PREVYMIS in klinischen Studien erhielten. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelle 2: Unter PREVYMIS beschriebene Nebenwirkungen**

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Gelegentlich	verminderter Appetit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich	Veränderung der Geschmackswahrnehmung, Kopfschmerz
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Schwindel (Vertigo)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich	abdominaler Schmerz
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich	Muskelspasmen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Gelegentlich	Kreatinin im Blut erhöht
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Gelegentlich	Ermüdung (Fatigue), peripheres Ödem

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit PREVYMIS beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen PREVYMIS in Dosen von 720 mg/Tag bis 1 440 mg/Tag. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem unter der klinischen Dosis von 480 mg/Tag. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierungen mit PREVYMIS. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Es ist unbekannt, ob eine Dialyse zu einer nennenswerten Eliminierung von PREVYMIS aus der systemischen Zirkulation führen wird.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende Antiinfektiva, ATC-Code: J05AX18

#### Wirkmechanismus

Letermovir hemmt den CMV-DNA-Terminase-Komplex, welcher für die Spaltung und Verpackung viraler Nachkommen-DNA erforderlich ist. Letermovir beeinflusst die Bildung von Genomen einheitlicher Länge und beeinträchtigt die Virion-Reifung.

#### Antivirale Aktivität

Der mediane EC<sub>50</sub>-Wert (mittlere effektive Konzentration) von Letermovir betrug gegenüber einer Sammlung von klinischen CMV-Isolaten in einem Infektions-Zellkulturmodell 2,1 nM (Bereich 0,7 nM bis 6,1 nM; n=74).

#### Virale Resistenz

##### *In Zellkulturen*

Die CMV-Gene UL51, UL56 und UL89 kodieren für die Untereinheiten der CMV-DNA-Terminase. CMV-Mutanten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Letermovir wurden in Zellkulturen bestätigt. EC<sub>50</sub>-Werte für rekombinante CMV-Mutationen, welche die Substitutionen in pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) und pUL89 (N320H, D344E) exprimieren, waren 1,6- bis <10-fach höher als die für das Wildtyp-Referenzvirus; diese Substitutionen sind wahrscheinlich klinisch nicht relevant. Die EC<sub>50</sub>-Werte für rekombinante CMV-Mutationen, welche die pUL51-Substitution A95V oder die pUL56-Substitutionen N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S und R369T exprimieren, waren 10- bis 9 300-fach höher als die für das Wildtyp-Referenzvirus; einige dieser Substitutionen wurden in Patienten beobachtet, bei denen in klinischen Studien die Prophylaxe versagt hatte (siehe unten).

##### *In klinischen Studien*

In einer Phase-IIb-Studie, in der Letermovir-Dosen von 60, 120 oder 240 mg/Tag oder Placebo bis zu 84 Tage bei 131 HSCT-Empfängern untersucht wurden, wurde eine DNA-Sequenzanalyse einer ausgewählten Region von UL56 (Aminosäuren 231 bis 369) an Proben von 12 mit Letermovir-behandelten Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen die Prophylaxe versagt hatte und für die Proben zur Analyse zur Verfügung standen. Ein Studienteilnehmer (der 60 mg/Tag erhielt) wies eine Letermovir-resistente genotypische Variante (GV) (V236M) auf.

In einer Phase-III-Studie (P001) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL56 und UL89 mit 40 Proben von Letermovir-behandelten Studienteilnehmern in der FAS-Population durchgeführt, bei denen die Prophylaxe versagt hatte und für die Proben zur Analyse zur Verfügung standen. Bei zwei Studienteilnehmern wurden Letermovir-resistente genotypische Varianten (GVs) nachgewiesen, beide mit Substitutionen in pUL56. Ein Studienteilnehmer wies die Substitution V236M und der andere Studienteilnehmer die Substitution E237G auf. Bei einem weiteren Studienteilnehmer, der detektierbare CMV-DNA zu Studienbeginn aufwies (und dadurch nicht zur FAS-Population gehörte), wurden nach dem Absetzen der Letermovir-Anwendung die pUL56 Substitutionen, C325W und R369T nachgewiesen.

In einer Phase-III-Studie (P040) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL51, UL56 und UL89 an Proben von 32 Studienteilnehmern (unabhängig von der Behandlungsgruppe) durchgeführt, bei denen ein Versagen der Prophylaxe auftrat oder welche die

Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrechen. Es wurden keine Letermovir-Resistenz-assoziierten Substitutionen über dem validierten Testgrenzwert von 5% festgestellt.

In einer Phase-III-Studie (P002) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL51, UL56 und UL89 an Proben von 52 mit Letermovir behandelten Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen eine CMV-Erkrankung auftrat oder welche die Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrechen. Es wurden keine Letermovir-Resistenz-assoziierten Substitutionen über dem validierten Testgrenzwert von 5% festgestellt.

### Kreuzresistenz

Eine Kreuzresistenz mit Arzneimitteln mit einem anderen Wirkmechanismus ist unwahrscheinlich. Letermovir ist vollständig wirksam gegenüber Viruspopulationen mit Substitutionen, die eine Resistenz gegenüber CMV-DNA-Polymerase-Hemmern (Ganciclovir, Cidofovir und Foscarnet) vermitteln. Eine Gruppe rekombinanter CMV-Stämme mit Substitutionen, die eine Resistenz gegenüber Letermovir vermitteln, war vollständig empfindlich gegen Cidofovir, Foscarnet und Ganciclovir, mit Ausnahme eines rekombinanten Stammes mit der pUL56 E237G-Substitution, die eine 2,1-fache Verringerung der Ganciclovir-Empfindlichkeit im Vergleich zum Wildtyp vermittelt.

### Kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Letermovir in Dosen von bis zu 960 mg intravenös auf das QTc-Intervall wurde in einer umfassenden randomisierten, mit Einzeldosen durchgeführten, placebo- und verumkontrollierten (Moxifloxacin 400 mg, oral) 4-phasischen Crossover-QT-Studie an 38 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Bei intravenöser Gabe von 960 mg führte Letermovir zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls, wobei die Plasmakonzentrationen ca. 2-fach höher waren als bei einer 480 mg intravenösen Dosis.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT)*

*P001: Prophylaxe bis Woche 14 (~ 100 Tage) nach HSCT*

Zur Beurteilung der Letermovir-Prophylaxe als präventive Strategie gegen CMV-Reaktivierungen oder -Erkrankungen wurde die Wirksamkeit von Letermovir in einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (P001) bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen HSCT untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert (2:1) entweder Letermovir in einer Dosis von 480 mg einmal täglich angepasst auf 240 mg bei gemeinsamer Gabe mit Ciclosporin oder Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und anhand des Risikos (hoch vs. niedrig) für eine CMV-Reaktivierung zum Zeitpunkt des Einschlusses der Studienteilnehmer. Die Behandlung mit Letermovir wurde nach HSCT (Tag 0-28 nach HSCT) begonnen und bis Woche 14 nach der HSCT fortgesetzt. Letermovir wurde entweder oral oder intravenös angewendet; die Dosierung von Letermovir war gleich und unabhängig von der Art der Anwendung. Die Studienteilnehmer wurden bis einschließlich Woche 24 nach der HSCT und anschließend kontinuierlich bis Woche 48 nach HSCT bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts nachbeobachtet.

Die Studienteilnehmer wurden bis Woche 14 nach der HSCT wöchentlich und bis Woche 24 nach der HSCT alle 2 Wochen auf CMV-DNA untersucht, wobei eine präemptive Standardversorgung eingeleitet wurde, wenn die CMV-DNA-ämie als klinisch signifikant angesehen wurde. Die Studienteilnehmer wurden dann bis Woche 48 nach HSCT nachbeobachtet.

Von den 565 behandelten Studienteilnehmern erhielten 373 Studienteilnehmer Letermovir (darunter 99 Studienteilnehmer, die mindestens eine intravenöse Dosis erhielten) und 192 Placebo (darunter 48 Studienteilnehmer, die mindestens eine intravenöse Dosis erhielten). Die mediane Dauer bis zum Beginn der Letermovir-Anwendung betrug 9 Tage nach Transplantation. Bei 37% der

Studienteilnehmer war das Engraftment zu Studienbeginn erfolgt. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre (Bereich: 18 bis 78 Jahre); 56 Studienteilnehmer (15,0%) waren mindestens 65 Jahre alt; 58% waren männlich; 82% waren weiß; 10% waren asiatischer Herkunft; 2% waren schwarz oder afrikanischer Herkunft und 7% waren hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft. Zu Studienbeginn erhielten 50% der Studienteilnehmer ein myeloablatives Regime, 52% erhielten Ciclosporin und 42% erhielten Tacrolimus. Die häufigsten primären Gründe für die Transplantation waren akute myeloische Leukämie (38%), myeloblastisches Syndrom (15%) und Lymphom (13%). 12% der Studienteilnehmer waren zu Studienbeginn CMV-DNA-positiv.

Zu Studienbeginn hatten 31% der Studienteilnehmer ein hohes Risiko für eine Reaktivierung, definiert durch eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Bezüglich des humanen Leukozyten-Antigens(HLA)-verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden drei HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B oder -DR, haplo-identischer Spender; nicht verwandter Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B, -C und -DRB1; Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle; Verwendung von *ex-vivo* T-Zell-depletierten Transplantaten; Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) Grad 2 oder höher, die systemische Kortikosteroide erfordert.

#### *Primärer Wirksamkeitsendpunkt*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der klinisch signifikanten CMV-Infektion wurde in P001 definiert durch die Häufigkeit einer CMV-DNA-ämie mit erforderlicher präemptiver Anti-CMV-Therapie (PET) oder durch das Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung. Es wurde nach dem Non-Completer = Failure (NC = F)-Ansatz vorgegangen, wonach jeder Studienteilnehmer als Prophylaxeversager galt, der die Studie vor Woche 24 nach HSCT abbrach oder bei dem in Woche 24 nach HSCT kein Ergebnis vorlag.

Leternovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, wie in Tabelle 3 dargestellt. Der geschätzte Anwendungsunterschied von -23,5% war statistisch signifikant (einseitiger p-Wert < 0,0001).

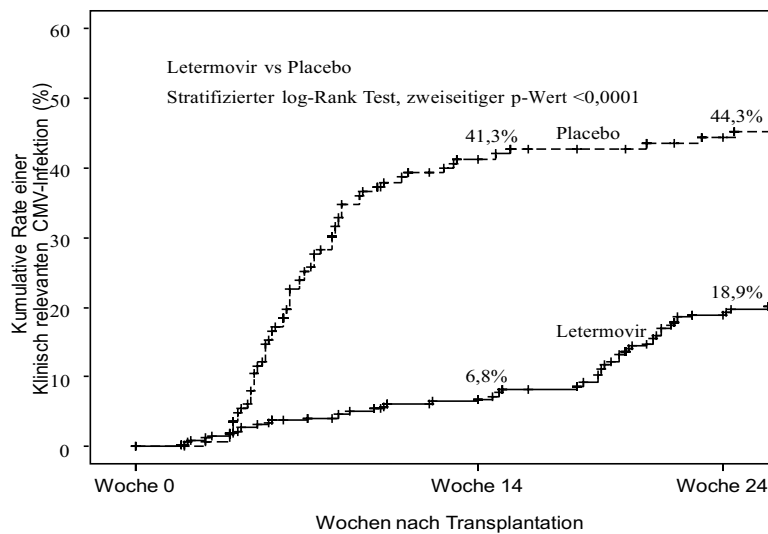
**Tabelle 3: P001: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern ([NC = F]-Ansatz, FAS-Population)**

Parameter	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Anteil der Studienteilnehmer mit Prophylaxe-Versagen bis Woche 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Gründe für das Prophylaxe-Versagen <sup>†</sup>		
Klinisch signifikante CMV-Infektion	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNA-ämie mit erforderlicher Anti-CMV-PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-Endorganerkrankung	5 (1,5)	3 (1,8)
Studienabbruch	56 (17,2)	27 (15,9)
Fehlendes Ergebnis	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-adjustierter Anwendungsunterschied (Letermovir-Placebo) <sup>§</sup>		
Unterschied (95% KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-Wert	<0,0001	
<p><sup>†</sup> Die Kategorien für ein Prophylaxeversagen schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge.</p> <p><sup>§</sup> 95% KI und p-Wert für die Behandlungsunterschiede bezüglich des prozentualen Ansprechens wurden unter Verwendung der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei der Unterschied nach dem harmonischen Mittel der Stichprobengröße pro Studienarm für jede Schicht (hohes oder geringes Risiko) gewichtet wurde. Für die Abklärung der statistischen Signifikanz wurde ein 1-seitiger p-Wert <math>\leq 0,0249</math> verwendet.</p> <p>FAS = Vollständiger Analysesatz (full analysis set); FAS umfasst randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und schließt Studienteilnehmer mit nachweisbarer CMV-DNA vor Studienbeginn aus. Ansatz zur Handhabung fehlender Werte: Non-Completer = Failure (NC = F)-Ansatz. Unter Verwendung des (NC = F)-Ansatzes wurde ein Versagen definiert als alle Studienteilnehmer mit einer klinisch signifikanten CMV-Infektion, oder die die Studie vorzeitig abbrachen oder für die keine Ergebnisse bis Woche 24 nach Transplantation vorlagen.</p> <p>N = Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.</p> <p>n (%) = Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subgruppe.</p> <p>Anmerkung: Der Anteil der Studienteilnehmer mit nachweisbarer viraler CMV-DNA an Tag 1, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten, betrug bis Woche 24 nach HSCT 64,6% (31/48) in der Letermovir-Gruppe im Vergleich zu 90,9% (20/22) in der Placebo-Gruppe. Der geschätzte Unterschied (95% KI für den Unterschied) betrug -26,1% (-45,9%; -6,3%), mit einem einseitigen nominalen p-Wert von &lt;0,0048.</p>		

Zu den Faktoren, die mit einer CMV-DNA-ämie nach Woche 14 nach HSCT bei Letermovir-behandelten Studienteilnehmern assoziiert waren, zählten ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung zu Studienbeginn, GVHD und Anwendung von Kortikosteroiden sowie ein CMV-seronegativer Spenderstatus.



**Abbildung 1: P001: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zur Einleitung einer Anti-CMV-PET oder dem Ausbruch einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach Transplantation bei HSCT-Empfängern (FAS-Population)**

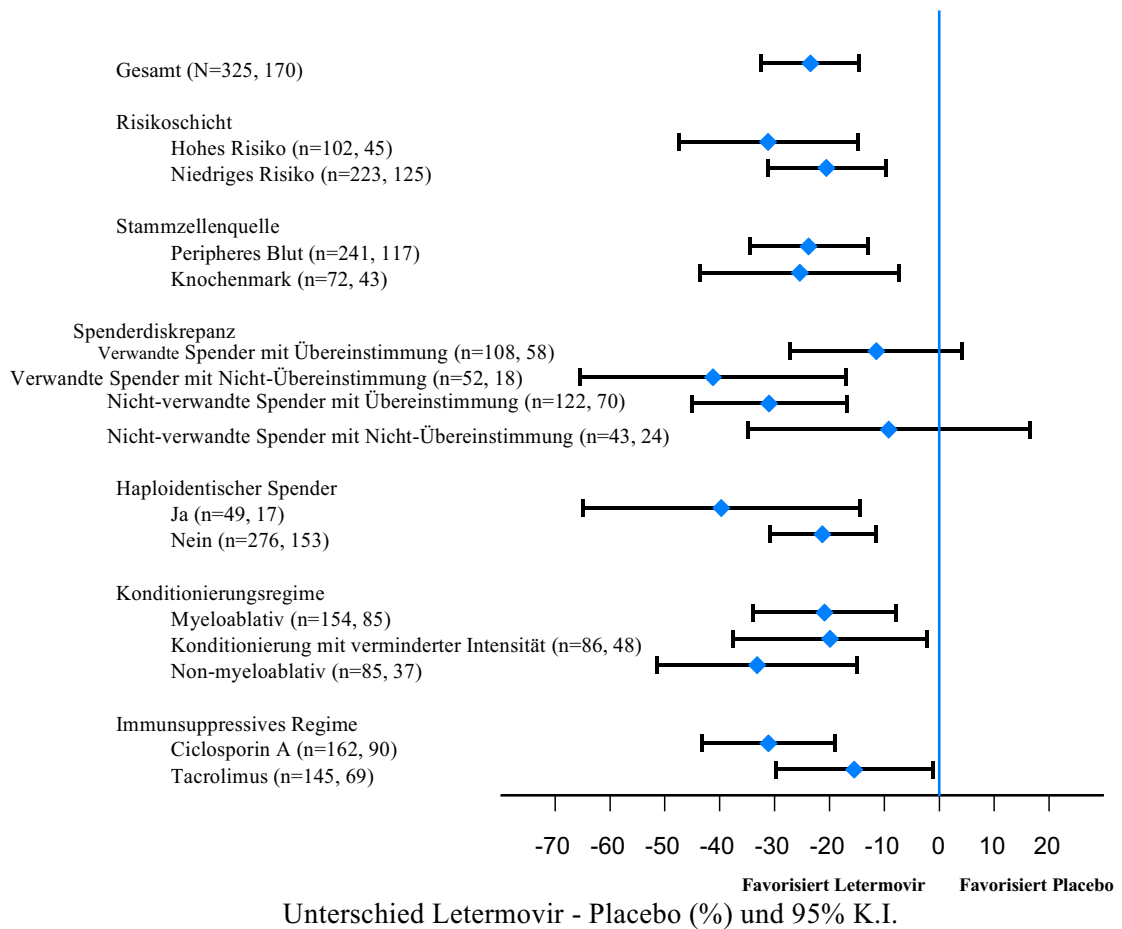


Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Risiko			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Zwischen den PREVYMIS- und Placebogruppen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Engraftments oder der Zeit bis zu deren Auftreten.

In Bezug auf geringes und hohes Risiko einer CMV-Reaktivierung, konditionierende Regime und begleitende immunsuppressive Regime erwies sich Letermovir in allen Subgruppen durchweg als wirksamer (siehe Abbildung 2).

**Abbildung 2: P001: Forest-Diagramm des Anteils an Studienteilnehmern mit Einleitung einer Anti-CMV-PET oder einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach HSCT nach ausgewählten Subgruppen ([NC = F]-Ansatz, FAS-Population)**



Non-Completer = Failure (NC = F). Unter Verwendung des (NC = F)-Ansatzes: alle Studienteilnehmer, die die Studie vor Woche 24 nach Transplantation abbrachen oder für die keine Ergebnisse in Woche 24 nach Transplantation vorlagen, wurden als Therapieversager gezählt.

**Studie P040: Prophylaxe von Woche 14 (~ 100 Tage) bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach HSCT**  
 Die Wirksamkeit der Verlängerung der Letemovir-Prophylaxe ab Woche 14 (~ 100 Tage) bis Woche 28 (~200 Tage) nach HSCT bei Patienten mit einem Risiko für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (P040) an erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen HSCT untersucht. Geeignete Studienteilnehmer, welche die Letemovir-Prophylaxe ~ 100 Tage nach der HSCT abgeschlossen hatten, wurden randomisiert (2:1) und erhielten ab Woche 14 bis Woche 28 nach der HSCT Letemovir oder Placebo. Die Studienteilnehmer wurden bis Woche 28 nach der HSCT auf den primären Wirksamkeitsendpunkt hin überwacht und die Nachbeobachtung außerhalb der Behandlung wurde bis Woche 48 nach der HSCT fortgesetzt.

Von den 218 behandelten Studienteilnehmern erhielten 144 Studienteilnehmer Letemovir und 74 Studienteilnehmer erhielten Placebo. Das mediane Alter betrug 55 Jahre (Bereich: 20 bis 74 Jahre); 62% waren männlich; 79% hatten weiße Hautfarbe; 11% waren Asiaten; 2% hatten schwarze Hautfarbe; und 10% waren Hispanoamerikaner oder Latinos. Die häufigsten Gründe für eine Transplantation waren akute myeloische Leukämie (42%), akute lymphatische Leukämie (15%) und myelodysplastisches Syndrom (11%).

Bei Studienbeginn hatten alle Studienteilnehmer Risikofaktoren für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung, wobei 64% zwei oder mehr Risikofaktoren hatten. Zu den Risikofaktoren gehörten:

HLA-verwandter (Geschwister-)Spender mit mindestens einer Fehlpaarung an einem der folgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR; haploidentischer Spender; nicht verwandter Spender mit mindestens einer Fehlpaarung an einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C und DRB1; Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle; Verwendung von *ex vivo* T-Zell-depletierten Transplantaten; Erhalt von Anti-Thymozyten-Globulin; Erhalt von Alemtuzumab; Anwendung von systemischem Prednison (oder einem Äquivalent) in einer Dosis von  $\geq 1$  mg/kg Körpergewicht pro Tag.

*Primärer Wirksamkeitsendpunkt*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie P040 war die Inzidenz einer klinisch signifikanten CMV-Infektion bis Woche 28 nach der HSCT. Eine klinisch signifikante CMV-Infektion wurde als das Auftreten entweder einer CMV-Endorganerkrankung oder der Beginn einer Anti-CMV-PET basierend auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Studienteilnehmers definiert. Es wurde der Observed Failure (OF)-Ansatz verwendet, bei dem Studienteilnehmer, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten oder die Studie wegen Virämie vorzeitig abbrechen, als "Therapieversager" gewertet wurden.

Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, wie in Tabelle 4 gezeigt. Der geschätzte Behandlungsunterschied von -16,1% war statistisch signifikant (einseitiger p-Wert=0,0005). Die Wirksamkeit begünstigte Letermovir in allen Subgruppen durchweg, basierend auf den Merkmalen der Studienteilnehmer (Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft) und Risikofaktoren für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung.

**Tabelle 4: Studie P040: Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern mit einem Risiko für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung (OF-Ansatz, FAS-Population)**

Parameter	Letermovir (~ 200 Tage Letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~ 100 Tage Letermovir) (N=74) n (%)
<b>Therapieversagen*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Klinisch signifikante CMV-Infektion bis Woche 28 <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
Beginn einer PET basierend auf dokumentierter CMV-Virämie	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV-Endorganerkrankung	1 (0,7)	2 (2,7)
Studienabbruch mit CMV-Virämie vor Woche 28	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Stratum-angepasster Behandlungsunterschied (Letermovir (~ 200 Tage Letermovir)-Placebo (~ 100 Tage Letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Unterschied (95% KI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-Wert	0,0005	
<p>* Die Kategorien für „Therapieversagen“ schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge.</p> <p>† Eine klinisch signifikante CMV-Infektion wurde als CMV-Endorganerkrankung (nachgewiesen oder wahrscheinlich) oder Beginn einer PET basierend auf dokumentierter CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Studienteilnehmers definiert.</p> <p>‡ 95%-KIs und p-Wert für die Behandlungsunterschiede im prozentualen Ansprechen wurden mithilfe der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei die Differenz mit dem harmonischen Mittel der Probengröße pro Studienarm für jedes Stratum gewichtet wurde (haploidentischer Spender ja oder nein). Zur Angabe der statistischen Signifikanz wurde ein einseitiger p-Wert <math>\leq 0,0249</math> verwendet.</p>		

Ansatz zum Vorgehen bei fehlenden Werten: Observed Failure (OF)-Ansatz. Beim OF-Ansatz wurde ein Therapieversagen definiert als alle Studienteilnehmer, die ab Woche 14 (~ 100 Tage) bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach der HSCT eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten oder die Studie mit CMV-Virämie vorzeitig abbrachen.

N=Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.

n (%)=Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subkategorie.

*Studie P002: Erwachsene CMV-seronegative Empfänger eines Nierentransplantats von einem CMV-seropositiven Spender [D+/R-]*

Um die Letermovir-Prophylaxe als präventive Strategie für CMV-Erkrankungen bei Nierentransplantatempfängern zu bewerten, wurde die Wirksamkeit von Letermovir in einer multizentrischen, doppelblinden, aktiv komparator-kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie der Phase-III (P002) bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern mit hohem Risiko [D+/R-] untersucht. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder Letermovir oder Valganciclovir. Letermovir wurde gleichzeitig mit Aciclovir verabreicht. Valganciclovir wurde gleichzeitig mit einem Placebo zu Aciclovir verabreicht. Die Randomisierung wurde nach der Verwendung oder Nichtverwendung einer hochzytolytischen Anti-Lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion stratifiziert. Die Behandlung mit Letermovir oder Valganciclovir wurde zwischen Tag 0 und Tag 7 nach der Nierentransplantation begonnen und bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach der Transplantation fortgesetzt. Die Studienteilnehmer wurden bis Woche 52 nach der Transplantation überwacht.

Von den 589 behandelten Studienteilnehmern erhielten 292 Studienteilnehmer Letermovir und 297 Studienteilnehmer Valganciclovir. Das mediane Alter betrug 51 Jahre (Bereich: 18 bis 82 Jahre); 72% waren männlich; 84% hatten weiße Hautfarbe; 2% waren Asiaten; 9% hatten schwarze Hautfarbe; 17% waren Hispanoamerikaner oder Latinos; und 60% erhielten eine Niere von einem verstorbenen Spender. Die häufigsten Hauptgründe für eine Transplantation waren angeborene zystische Nierenerkrankung (17%), Hypertonie (16%) und Diabetes/diabetische Nephropathie (14%).

*Primärer Wirksamkeitsendpunkt*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie P002 war die Inzidenz einer CMV-Erkrankung (CMV-Endorganerkrankung oder CMV-Syndrom, bestätigt durch ein unabhängiges Beurteilungsgremium) bis Woche 52 nach der Transplantation. Es wurde der OF-Ansatz verwendet, bei dem Studienteilnehmer, welche die Studie aus irgendeinem Grund vorzeitig abbrachen oder bei denen zu diesem Zeitpunkt Daten fehlten, nicht als "Therapieversager" gewertet wurden.

Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine Nichtunterlegenheit gegenüber Valganciclovir, wie in Tabelle 5 gezeigt.

**Tabelle 5: Studie P002 Wirksamkeitsergebnisse bei Nierentransplantatempfängern (OF-Ansatz, FAS-Population)**

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
CMV-Erkrankung* bis Woche 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratum-adjustierter Behandlungsunterschied (Letermovir- Valganciclovir) <sup>†</sup> Unterschied (95% KI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* CMV-Erkrankungsfälle wurden von einem unabhängigen Beurteilungsausschuss bestätigt.

† Die 95%-KIs für die Behandlungsunterschiede im prozentualen Ansprechen wurden unter Verwendung der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei die Differenz mit

dem harmonischen Mittel der Probengröße pro Studienarm für jedes Stratum gewichtet wurde (Verwendung/Nichtverwendung einer hochzytolytischen, anti-Lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion).

‡ Basierend auf einer Nichtunterlegenheitsspanne von 10% ist Letermovir Valganciclovir nicht unterlegen.

Ansatz zum Vorgehen bei fehlenden Werten: Observed Failure (OF)-Ansatz. Beim OF-Ansatz gelten Teilnehmer, die die Studie aus irgendeinem Grund vorzeitig abbrechen, nicht als "Therapieversager".

Hinweis: Den in die Letermovir-Gruppe randomisierten Studienteilnehmern wurde Aciclovir zur Prophylaxe des Herpes-simplex-Virus (HSV) und des Varizella-Zoster-Virus (VZV) gegeben. Den in die Valganciclovir-Gruppe randomisierten Studienteilnehmern wurde ein Placebo zu Aciclovir gegeben.

N=Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.

n (%)=Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subkategorie.

Die Wirksamkeit war in allen Subgruppen vergleichbar, einschließlich Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, Region und der Verwendung/Nichtverwendung einer hoch-zytolytischen Anti-Lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung, die Ergebnisse von Studien mit PREVYMIS zur Prophylaxe von Cytomegalievirus- Reaktivierung und-Erkrankung in einer oder mehreren Untergruppen bei Kindern und Jugendlichen vorzulegen, aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Information zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Letermovir wurde nach oraler und intravenöser Gabe bei gesunden Studienteilnehmern untersucht. Die Letermovir-Exposition erhöhte sich stärker als dosisproportional sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Gabe. Der Mechanismus ist wahrscheinlich eine Sättigung/Autoinhibition von OATP1B1/3. Die Pharmakokinetik von Letermovir wurde auch nach oraler und intravenöser Anwendung bei HSCT-Empfängern (Tabelle 6) und nach oraler Anwendung bei Nierentransplantatempfängern (Tabelle 7) charakterisiert.

### *Gesunde Studienteilnehmer*

Die geometrischen mittleren Steady-State-AUC- und  $C_{max}$ -Werte lagen bei 71 500 ng•h/ml bzw. 13 000 ng/ml bei oraler Gabe von 480 mg Letermovir einmal täglich.

Letermovir erreichte einen Steady State innerhalb von 9 bis 10 Tagen mit einem Kumulationsverhältnis von 1,2 für AUC und 1 für  $C_{max}$ .

### *HSCT-Empfänger*

Die AUC von Letermovir wurde unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen (PK)-Analysen mittels Phase-III-Daten der Studie P001 geschätzt (siehe Tabelle 6). Die Unterschiede bezüglich der Exposition sind für alle Behandlungsregime klinisch nicht relevant; die Wirksamkeit war über den Bereich der in der Studie P001 beobachteten Expositionen hinweg konsistent.

**Tabelle 6: Letermovir AUC (ng•h/ml)-Werte bei HSCT-Empfängern**

Behandlungsregime	Median (90% Vorhersageintervall)*
480 mg oral, ohne Ciclosporin	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenös, ohne Ciclosporin	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg oral, mit Ciclosporin	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenös, mit Ciclosporin	70 300 (46 200, 106 000)
* Populationsbasierte Post-hoc-Vorhersagen aus der populationsbasierten PK-Analyse mittels Phase-III-Daten	

*Empfänger von Nierentransplantaten*

Die AUC von Letermovir wurde unter Verwendung einer populations-pharmakokinetischen Analyse mittels Phase-III-Daten der Studie P002 geschätzt (siehe Tabelle 7). Die Wirksamkeit war über den Bereich der in der Studie P002 beobachteten Expositionen hinweg konsistent.

**Tabelle 7: AUC-Werte (ng•hr/ml) von Letermovir bei Nierentransplantatempfängern**

Behandlungsregime	Median (90% Vorhersageintervall)*
480 mg oral, ohne Ciclosporin	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg oral, mit Ciclosporin	57 700 (26 900, 135 000)
* Mediane und 90%-Vorhersageintervalle basieren auf Simulationen unter Verwendung des Phase-III-Populations-PK-Modells mit interindividueller Variabilität. Hinweis: Die PK von Letermovir wurde nach intravenöser Verabreichung bei Empfängern von Nierentransplantaten nicht untersucht. Die prognostizierte AUC nach intravenöser Verabreichung ähnelt der vom Modell vorhergesagten AUC nach intravenöser Verabreichung bei HSCT-Empfängern (Tabelle 6).	

Resorption

Letermovir wurde rasch resorbiert mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) von 1,5 bis 3,0 Stunden und nahm biphasisch ab. Bei HSCT-Empfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letermovir bei oraler Gabe von 480 mg Letermovir einmal täglich ohne Ciclosporin auf etwa 35% geschätzt. Die inter-individuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit wurde auf etwa 37% geschätzt. Bei Nierentransplantatempfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letermovir bei einmal täglicher oraler Gabe von 480 mg Letermovir ohne Ciclosporin auf etwa 60% geschätzt.

*Wirkung von Ciclosporin*

Bei HSCT-Empfängern erhöhte die gemeinsame Anwendung mit Ciclosporin die Plasmakonzentrationen von Letermovir durch eine Inhibition von OATP1B. Bei oraler Gabe von 240 mg Letermovir einmal täglich und gemeinsamer Anwendung mit Ciclosporin wurde die Bioverfügbarkeit von Letermovir bei Patienten auf etwa 85% geschätzt.

Wenn Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin gegeben wird, beträgt die empfohlene Letermovir-Dosis 240 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).

*Einfluss von Nahrung*

Bei gesunden Studienteilnehmern hatte die orale Einnahme von 480 mg Letermovir als Einzeldosis mit einer Standardmahlzeit mit hohem Fett- und hohem Kaloriengehalt keine Auswirkung auf die Gesamtexposition (AUC) und führte zu einer etwa 30%-igen Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Letermovir. Letermovir kann oral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, wie es in den klinischen Studien der Fall war (siehe Abschnitt 4.2).

## Verteilung

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen bei HSCT-Empfängern nach intravenöser Anwendung auf 45,5 l geschätzt.

*In vitro* ist Letermovir, unabhängig vom untersuchten Konzentrationsbereich (3 bis 100 mg/l), größtenteils (98,2%) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Bei niedrigeren Konzentrationen wurde eine Sättigung beobachtet. Die Blut-Plasma-Verteilung von Letermovir beträgt 0,56 und ist unabhängig von dem *in vitro* untersuchten Konzentrationsbereich (0,1 bis 10 mg/l).

In präklinischen Verteilungsstudien wird Letermovir auf Organe und Gewebe verteilt, wobei die höchsten Konzentrationen im Magen-Darm-Trakt, im Gallengang und in der Leber und in niedrigen Konzentrationen im Gehirn beobachtet wurden.

## Biotransformation

Der Hauptanteil der mit Letermovir verwandten Komponenten liegt im Plasma in unveränderter Form vor (96,6%). Es werden keine wesentlichen Metaboliten im Plasma nachgewiesen. Letermovir wird teilweise durch Glucuronidierung, die durch UGT1A1/1A3 vermittelt wird, eliminiert.

## Elimination

Bei gesunden Studienteilnehmern beträgt die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit von Letermovir etwa 12 Stunden bei intravenöser Gabe von 480 mg Letermovir. Die Haupteliminationswege von Letermovir sind die biliäre Exkretion sowie die direkte Glucuronidierung. Dieser Vorgang umfasst die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und 3, gefolgt von einer durch UGT1A1/3 katalysierten Glucuronidierung.

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird die scheinbare Steady-State-CL von Letermovir nach intravenöser Anwendung von 480 mg bei HSCT-Empfängern auf 4,84 l/h geschätzt. Die interindividuelle Variabilität für CL wird auf 24,6% geschätzt.

## Exkretion

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Letermovir wurden 93,3% der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Letermovir wurde hauptsächlich als unveränderte Ausgangssubstanz, in geringerer Menge (6% der Dosis) als Acylglucuronid-Metabolit, biliär in den Faeces ausgeschieden. Das Acylglucuronid ist in den Faeces instabil. Die Urinausscheidung von Letermovir war vernachlässigbar (< 2% der Dosis).

## Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

### *Leberfunktionsstörung*

Die AUC von ungebundenem Letermovir war bei Studienteilnehmern mit moderater (Child-Pugh-Klasse B [CP-B], Score von 7-9) Leberfunktionsstörung etwa 81% und schwerer (Child-Pugh-Klasse C [CP-C], Score von 10-15) Leberfunktionsstörung etwa 4-fach höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition bei Studienteilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind klinisch nicht relevant.

Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung in Kombination mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist mit ausgeprägten Erhöhungen der Exposition von ungebundenem Letermovir zu rechnen (siehe Abschnitt 4.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

#### *Klinische Studie bei einer Population mit Nierenfunktionsstörung*

Die AUC von ungebundenem Letermovir war bei Studienteilnehmern mit moderater (eGFR von 31,0 bis 56,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung etwa 115% und mit schwerer (eGFR von 11,9 bis 28,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung etwa 81% höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition aufgrund von moderaten oder schweren Nierenfunktionsstörungen gelten als klinisch nicht relevant. Es wurden keine Studienteilnehmer mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

#### *Nach einer Nierentransplantation (Studie P002)*

Basierend auf einer populationsbasierten pharmakokinetischen Analyse war die AUC von Letermovir bei Studienteilnehmern mit leichter (CrCl größer oder gleich 60 bis weniger als 90 ml/min), moderater (CrCl größer oder gleich 30 bis weniger als 60 ml/min) oder schwerer (CrCl größer oder gleich 15 bis weniger als 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung etwa 12%, 27% bzw. 35% höher im Vergleich zu Studienteilnehmern mit einer CrCl größer oder gleich 90 ml/min. Diese Unterschiede gelten als klinisch nicht relevant.

### *Gewicht*

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird die AUC von Letermovir bei gesunden Studienteilnehmern mit einem Gewicht von 80-100 kg um 18,7% niedriger geschätzt als bei Studienteilnehmern mit einem Gewicht von 67 kg. Basierend auf einer populationsbasierten pharmakokinetischen Analyse bei Empfängern von Nierentransplantaten (Studie P002) wird geschätzt, dass die AUC von Letermovir bei Personen mit einem Gewicht von mehr als 80 kg im Vergleich zu Personen mit einem Gewicht von weniger als oder gleich 80 kg um 26% niedriger ist. Diese Unterschiede sind klinisch nicht relevant.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen von gesunden Studienteilnehmern wird die AUC von Letermovir bei Asiaten im Vergleich zu Weißen um 33,2% höher geschätzt. Dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant.

### *Geschlecht*

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen bestehen zwischen Frauen und Männern bezüglich Letermovir keine pharmakokinetischen Unterschiede.

### *Ältere Patienten*

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Letermovir. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Allgemeine Toxizität

Eine irreversible testikuläre Toxizität wurde nur bei Ratten bei systemischer Exposition (AUC) beobachtet, die einer  $\geq 3$ -fachen Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis (recommended human dose = RHD) entspricht. Charakteristisch für diese Toxizität waren eine Degeneration der Samenleiter und Oligospermie sowie Zellüberreste in den Nebenhoden einhergehend mit vermindertem Hoden- und Nebenhodengewicht. Es gab keine testikuläre Toxizität bei Ratten bei Expositionen (AUC), die den Expositionen beim Menschen unter RHD ähnlich waren. Bei Gabe höchster getesteter Dosen, die dem bis zu 4-Fachen bzw. 2-Fachen der RHD entsprechen, wurde bei Mäusen und Affen keine testikuläre Toxizität beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

Es ist bekannt, dass Hydroxypropylbetadex bei Ratten eine Vakuolisierung in den Nieren verursachen kann, wenn es intravenös in Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag verabreicht wird. Eine Vakuolisierung



wurde in den Nieren von Ratten beobachtet, die Letermovir intravenös erhielten, das mit 1.500 mg/kg/Tag Hydroxypropylbetadex, einem Cyclodextrin, zubereitet war.

### Karzinogenese

Eine 6-monatige orale Karzinogenitätsstudie an transgenen RasH2-Mäusen (Tg.RasH2) zeigte bis zu den höchsten getesteten Dosen von 150 mg/kg/Tag bei männlichen bzw. 300 mg/kg/Tag bei weiblichen Mäusen keine Hinweise auf eine für den Menschen relevante Tumorentstehung.

### Mutagenese

Letermovir zeigte in einer Reihe von *in-vitro*- oder *in-vivo*-Assays, einschließlich mikrobieller Mutagenese-Assays, Chromosomenaberrationstests in chinesischen Hamsterovarialzellen und in einer *in-vivo*-Maus-Mikronukleus-Studie, keine Genotoxizität.

### Reproduktion

#### *Fertilität*

In Studien zur Fertilität und zur frühembryonalen Entwicklung an der Ratte zeigte Letermovir keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität. Bei männlichen Ratten wurden bei systemischen Expositionen  $\geq 3$ -fach der AUC beim Menschen unter RHD reduzierte Spermienkonzentration, reduzierte Spermienmotilität und verminderte Fertilität beobachtet (siehe Allgemeine Toxizität).

Bei Affen, die Letermovir erhielten, gab es bei systemischen Expositionen von etwa dem 2-Fachen der AUC beim Menschen unter RHD anhand der histopathologischen Beurteilung, der Messung der Hodengröße, der Blut-Hormon-Analyse (follikelstimulierendes Hormon, Inhibin B und Testosteron) und der Spermienuntersuchung (Spermienzahl, -motilität und -morphologie) keinen Hinweis auf testikuläre Toxizität.

### Entwicklung

Bei Ratten wurde eine Toxizität bei den Muttertieren (einschließlich Verringerung der Körpergewichtszunahme) bei 250 mg/kg/Tag beobachtet (entsprechend etwa das 11-Fache der AUC unter RHD); bei den Nachkommen wurden ein vermindertes Fetalgewicht mit verzögerter Verknöcherung, leicht ödematösen Feten und eine erhöhte Inzidenz verkürzter Nabelschnüre sowie Veränderungen und Fehlbildungen an Wirbeln, Rippen und Becken beobachtet. Bei Dosen von 50 mg/kg/Tag (etwa das 2,5-Fache der AUC unter RHD) wurden keine Effekte auf die Muttertiere oder auf die Entwicklung der Nachkommen beobachtet.

Bei Kaninchen wurde eine Toxizität bei den Muttertieren (einschließlich Mortalität und Aborte) bei 225 mg/kg/Tag beobachtet (etwa das 2-Fache der AUC unter RHD); bei den Nachkommen wurde eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen und Veränderungen der Wirbel und Rippen beobachtet.

In der prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde Letermovir trächtigen Ratten oral verabreicht. Es wurde keine Entwicklungstoxizität bis zur höchsten getesteten Exposition beobachtet (2-Faches der AUC unter RHD).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium (E468)  
Povidon (E1201)

Siliciumdioxid (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmüberzug

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin (E1518)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)  
Eisen(III)-oxid (nur in 480-mg-Filmtabletten) (E172)  
Carnaubawachs (E903)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen für die Temperatur einzuhalten. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungen zu 28x1 Tabletten in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Januar 2018  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 240 mg (12 ml pro Durchstechflasche) Letermovir.

Jeder Milliliter enthält 20 mg Letermovir.

### PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 480 mg (24 ml pro Durchstechflasche) Letermovir.

Jeder Milliliter enthält 20 mg Letermovir.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 23 mg (1 mmol) Natrium pro 240-mg-Durchstechflasche.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg (2 mmol) Natrium pro 480-mg-Durchstechflasche.

Jede 240-mg-Dosis (12-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 1 800 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin).

Jede 480-mg-Dosis (24-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 3 600 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin).

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare, farblose Flüssigkeit

pH zwischen 7 und 8

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet.

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit PREVYMIS sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten verfügt, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation oder eine Nierentransplantation erhalten haben.

### Dosierung

PREVYMIS ist auch für die orale Anwendung (240-mg- und 480-mg-Filmtabletten) erhältlich.

PREVYMIS Tabletten und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt 480 mg einmal täglich.

### *HSCT*

Mit der Anwendung von PREVYMIS sollte nach einer HSCT begonnen werden. Mit der Anwendung von PREVYMIS kann am Tag der Transplantation begonnen werden und nicht später als 28 Tage nach der HSCT. Mit der Anwendung von PREVYMIS kann vor oder nach dem Engraftment (Anwachsen des Transplantats) begonnen werden. Eine Prophylaxe mit PREVYMIS sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach HSCT fortgeführt werden.

Eine verlängerte Prophylaxe mit PREVYMIS, die über 100 Tage nach HSCT hinausgeht, kann für manche Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein (siehe Abschnitt 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von PREVYMIS über mehr als 200 Tage wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

### *Nierentransplantation*

Die Behandlung mit PREVYMIS sollte am Tag der Transplantation und nicht später als 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und über einen Zeitraum von 200 Tagen nach der Transplantation fortgeführt werden.

### *Dosisanpassung*

Wenn PREVYMIS in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS angewendet, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden.
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS abgesetzt, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS auf 480 mg einmal täglich erhöht werden.
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von PREVYMIS erforderlich.

### *Vergessene Dosis*

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte sie dem Patienten so schnell wie möglich gegeben werden. Wenn es Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die vergessene Dosis ausgelassen und mit dem gewohnten Dosierungsschema fortgefahren werden. Verdoppeln Sie nicht die nächste Dosis oder geben Sie nicht mehr als die vorgeschriebene Dosis.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Eine altersgemäße Dosisanpassung von PREVYMIS ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung wird PREVYMIS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung*

Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird PREVYMIS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von PREVYMIS empfohlen. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) mit oder ohne Dialyse ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht nachgewiesen.

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Hydroxypropylbetadex. Die erwartete klinische Exposition gegenüber Hydroxypropylbetadex bei intravenös angewendetem Letemovir in einer Dosis von 480 mg beträgt voraussichtlich etwa 3.600 mg/Tag. Es gab keine Fälle von Nierenschäden, die durch Hydroxypropylbetadex in Studien am Menschen bei intravenös angewendetem Letemovir bei einer Behandlungsdauer bis zu 47 Tagen verursacht wurden. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min), die PREVYMIS erhalten, könnte eine Kumulation von Hydroxypropylbetadex auftreten (siehe Abschnitt 5.3). Die Serum-Kreatinin-Spiegel sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PREVYMIS bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

### Art der Anwendung

Nur zum intravenösen Gebrauch.

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

PREVYMIS verdünnte Lösung muss über einen sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon(PES)-Inline-Filter angewendet werden. Wenden Sie die verdünnte Lösung nicht unter Verwendung eines anderen Filters als eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm PES-Inline-Filters an.

PREVYMIS darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. PREVYMIS darf nicht als intravenöse Druck-Injektion oder Bolus angewendet werden.

Nach der Verdünnung sollte PREVYMIS als intravenöse Infusion über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter über einen Zeitraum von insgesamt etwa 60 Minuten gegeben werden. Wenden Sie den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels an.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Die gemeinsame Anwendung mit Pimozid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gemeinsame Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gemeinsame Anwendung mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Kombination von Letemovir mit Ciclosporin:

Die gemeinsame Anwendung mit Dabigatran, Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Überwachung der CMV-DNA bei HSCT-Empfängern

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir wurden in einer Phase-III-Studie (P001) bei HSCT-Empfängern mit einem negativen CMV-DNA-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde wöchentlich bis Woche 14 nach Transplantation kontrolliert und anschließend alle 2 Wochen bis Woche 24. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letermovir beendet und eine Standardversorgung mit einer präemptiven Therapie (PET) oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letermovir-Prophylaxe eingeleitet wurde und deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 5.1).

##### Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen

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

- möglichen klinisch signifikanten Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gemeinsam angewendeten anderen Arzneimitteln oder Letermovir,
- signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln und damit verminderte therapeutische Wirkung des gemeinsam angewendeten Arzneimittels. (siehe Abschnitt 4.5),

In Tabelle 1 sind Maßnahmen zur Vorbeugung oder zur Handhabung von diesen bekannten oder potenziell signifikanten Wechselwirkungen sowie Dosierungsempfehlungen angegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

##### Wechselwirkungen

PREVYMIS sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind (z.B. Alfentanil, Fentanyl und Chinidin), mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann. Eine engmaschige Überwachung und/oder Dosisanpassung von gemeinsam angewendeten CYP3A-Substraten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Generell wird eine engmaschigere Überwachung der Konzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus in den ersten beiden Wochen nach Beginn und nach Beendigung der Anwendung von Letermovir sowie auch nach Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen.

Letermovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken (siehe Abschnitt 4.5).

Ein therapeutisches Monitoring (therapeutic drug monitoring, TDM) wird daher für Voriconazol empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden, wie beispielsweise von vielen Statinen (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1).

##### Anwendung unter Verwendung eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon(PES)-Inline-Filters

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann einige wenige produktbezogene kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthalten. Die Anwendung der verdünnten Lösung von PREVYMIS muss immer mit einem sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm PES-Inline-Filter erfolgen,

unabhängig davon, ob diese produktbezogenen Partikel in der Durchstechflasche oder in der verdünnten Lösung sichtbar sind (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

### Sonstige Bestandteile

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 23 mg (1 mmol) Natrium pro 240-mg-Durchstechflasche, entsprechend 1,15% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg (2 mmol) Natrium pro 480-mg-Durchstechflasche, entsprechend 2,30% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen

Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

#### Cyclodextrin

Dieses Arzneimittel enthält 1.800 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 12-ml-Durchstechflasche (240-mg-Dosis).

Dieses Arzneimittel enthält 3.600 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 24-ml-Durchstechflasche (480-mg-Dosis).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Allgemeine Informationen über Unterschiede in der Exposition zwischen den verschiedenen Therapieregimen mit Letemovir

-Die geschätzte Letemovir-Plasmaexposition ist unterschiedlich, abhängig vom gewählten Dosierungsregime (siehe Tabelle in Abschnitt 5.2). Daher sind die klinischen Auswirkungen der Letemovir-Wechselwirkungen abhängig vom gewählten Letemovir-Therapieregime und davon, ob Letemovir mit Ciclosporin kombiniert wird oder nicht.

-Die Kombination von Ciclosporin und Letemovir kann zu stärker ausgeprägten oder zusätzlichen Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel führen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Letemovir (siehe Tabelle 1).

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Letemovir

Die Elimination von Letemovir erfolgt *in vivo* über biliäre Ausscheidung und Glucuronidierung. Die relative Bedeutung dieser Eliminationswege ist nicht bekannt. Bei beiden Eliminationswegen erfolgt die aktive Aufnahme in Hepatozyten über den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/3. Nach der Aufnahme wird die Glucuronidierung von Letemovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint Letemovir wohl dem P-gp- und BCRP-vermittelten Efflux in Leber und Darm zu unterliegen (siehe Abschnitt 5.2).

### Induktoren von metabolisierenden Enzymen oder Transportern

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS (mit oder ohne Ciclosporin) mit starken oder moderaten Induktoren von Transportern (z.B. P-gp) und/oder Enzymen (z.B. UGTs) wird nicht empfohlen, da dies zu einem subtherapeutischen Plasmaspiegel von Letemovir führen kann (siehe Tabelle 1).

-Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifabutin und Phenobarbital.



-Beispiele für moderate Induktoren sind Thioridazin, Modafinil, Ritonavir, Lopinavir, Efavirenz und Etravirin.

Die gemeinsame Anwendung mit Rifampicin führte zu einem initialen, klinisch nicht relevanten Anstieg der Plasmakonzentration von Letemovir (aufgrund von OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition), gefolgt von einer klinisch relevanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Letemovir (aufgrund der Induktion von P-gp/UGT) bei kontinuierlicher Anwendung von Rifampicin (siehe Tabelle 1).

#### Zusätzliche Wirkungen anderer Arzneimittel auf Letemovir, die bei einer Kombination mit Ciclosporin relevant sind

##### *Inhibitoren von OATP1B1 oder 3*

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letemovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS und Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird eine einmal tägliche Dosis von 240 mg PREVYMIS empfohlen (siehe Tabelle 1 sowie Abschnitte 4.2 und 5.2). Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von anderen OATP1B1/3-Inhibitoren mit Letemovir und Ciclosporin.

-Beispiele für OATP1B1-Inhibitoren sind Gemfibrozil, Erythromycin, Clarithromycin sowie einige Proteaseinhibitoren (Atazanavir, Simeprevir).

##### *Inhibitoren von P-gp/BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, breast cancer resistance protein, BCRP)*

*In-vitro*-Ergebnisse zeigen, dass Letemovir ein P-gp/BCRP-Substrat ist. Änderungen der Letemovir-Plasmakonzentrationen aufgrund einer Inhibition von P-gp/BCRP durch Itraconazol sind klinisch nicht relevant.

#### Wirkung von Letemovir auf andere Arzneimittel

##### *Arzneimittel, die hauptsächlich über den Stoffwechsel ausgeschieden oder durch aktiven Transport beeinflusst werden*

Letemovir ist in aller Regel *in vivo* ein Induktor von Enzymen und Transportern. Im Allgemeinen kann eine Induktion erwartet werden, außer es wird gleichzeitig ein bestimmtes Enzym oder Transporter inhibiert (siehe unten). Daher kann Letemovir potenziell zu niedrigeren Plasmakonzentrationen und möglicherweise verminderter Wirksamkeit von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln führen, die hauptsächlich über den Metabolismus oder durch aktiven Transport eliminiert werden.

Das Ausmaß des induzierenden Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letemovir ab und davon, ob Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Der volle induzierende Effekt kann 10 bis 14 Tage nach Beginn der Anwendung von Letemovir erwartet werden. Die Zeit, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel jeweils braucht, den Steady State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist.

*In vitro* ist Letemovir ein Inhibitor von CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 und OAT3 bei *in vivo* relevanten Konzentrationen. *In-vivo*-Studien zur Untersuchung des Nettoeffektes auf CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 sowie auf CYP2C19 stehen zur Verfügung. Der Nettoeffekt *in vivo* auf die anderen genannten Enzyme und Transporter ist nicht bekannt. Detaillierte Informationen werden nachfolgend aufgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob Letemovir die Exposition von Piperacillin/Tazobactam, Amphotericin B und Micafungin beeinflusst. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Letemovir und diesen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Aufgrund der Induktion besteht ein theoretisches Risiko für eine Senkung der Plasmaspiegel, deren Ausmaß und klinische Bedeutung jedoch gegenwärtig nicht bekannt sind.

#### *Über CYP3A metabolisierte Arzneimittel*

*In vivo* ist Letemovir ein moderater Inhibitor von CYP3A. Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit oralem Midazolam (ein CYP3A-Substrat) führt zu 2- bis 3-fach erhöhten Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Anwendung von PREVYMIS kann zu klinisch relevanten Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Substraten von CYP3A führen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

-Beispiele für solche Arzneimittel umfassen bestimmte Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus), HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und Amiodaron (siehe Tabelle 1). Pimozid und Mutterkornalkaloide sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Ausmaß des durch CYP3A verursachten inhibitorischen Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letemovir ab und davon, ob Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird.

Aufgrund der zeitabhängigen Inhibition und der gleichzeitigen Induktion wird der Nettoeffekt der Enzymhemmung möglicherweise erst nach 10 bis 14 Tagen erreicht. Die Zeitdauer, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel braucht, den Steady State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist. Nach dem Behandlungsende dauert es 10 bis 14 Tage, bis der inhibitorische Effekt verschwunden ist. Bei einer Überwachung wird empfohlen, diese in den ersten beiden Wochen nach Beginn und Absetzen der Anwendung von Letemovir durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4) sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir.

#### *Von OATP1B1/3 transportierte Arzneimittel*

Letemovir ist ein Inhibitor von OATP1B1/3-Transportern. Die Anwendung von PREVYMIS kann zu einem klinisch relevanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1/3 sind, führen.

-Beispiele für solche Arzneimittel umfassen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Fexofenadin, Repaglinid und Glibenclamid (siehe Tabelle 1). Bei Vergleich der Letemovir-Regime ohne Ciclosporin ist die Wirkung nach intravenöser Gabe ausgeprägter als nach oraler Gabe von Letemovir.

Das Ausmaß der durch OATP1B1/3 vermittelten Inhibition auf andere gemeinsam angewendete Arzneimittel ist vermutlich größer, wenn PREVYMIS zusammen mit Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) angewendet wird. Dies ist zu beachten, wenn das Letemovir-Regime während der Behandlung mit einem OATP1B1/3-Substrat geändert wird.

#### *Über CYP2C9 und/oder CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel*

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Voriconazol (ein CYP2C19-Substrat) führt zu signifikant verminderten Voriconazol-Plasmakonzentrationen, was darauf hindeutet, dass Letemovir ein Induktor von CYP2C19 ist. Auch CYP2C9 wird vermutlich induziert. Letemovir kann die Exposition von CYP2C9- und /oder CYP2C19-Substraten verringern, so dass möglicherweise subtherapeutische Konzentrationen erreicht werden.

-Zu diesen Arzneimitteln zählen u.a. Warfarin, Voriconazol, Diazepam, Lansoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Tilidin und Tolbutamid (siehe Tabelle 1).

Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung bei oraler Anwendung von Letemovir ohne Ciclosporin nicht so ausgeprägt ist, wie unter intravenöser Anwendung von Letemovir mit oder ohne Ciclosporin oder oraler Anwendung von Letemovir mit Ciclosporin. Dies ist zu beachten, wenn das Letemovir-Regime während der Behandlung mit einem CYP2C9- oder CYP2C19-Substrat geändert wird. Bitte beachten Sie bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Interaktion auch die obenstehenden allgemeinen Hinweise zur Induktion.

#### *Über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel*

*In vitro* hemmt Letemovir CYP2C8, kann aber aufgrund seines Induktionspotenzials CYP2C8 auch induzieren. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt.

-Zu den Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C8 eliminiert werden, zählt Repaglinid (siehe Tabelle 1). Die gemeinsame Anwendung von Repaglinid und Letemovir mit oder ohne Ciclosporin wird nicht empfohlen.

*Arzneimittel, die intestinal über P-gp transportiert werden*

Letemovir ist ein Induktor intestinalen P-gps. Die Anwendung von PREVYMIS kann die Plasmakonzentrationen gemeinsam angewandeter Arzneimittel, für die der intestinale P-gp-Transport eine wichtige Rolle spielt, wie z. B. bei Dabigatran und Sofosbuvir, in klinisch bedeutsamem Ausmaß verringern.

*Arzneimittel, die über CYP2B6 oder UGT1A1 metabolisiert oder von BCRP oder OATP2B1 transportiert werden*

Letemovir ist *in vivo* allgemein ein Induktor von CYP2B6 und UGT1A1, aber es wurde auch beobachtet, dass es *in vitro* CYP2B6, UGT1A1, BCRP und OATP2B1 inhibiert. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt. Daher können die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind, bei Kombination mit Letemovir ansteigen oder sinken. Eine zusätzliche Überwachung kann notwendig sein; beachten Sie dazu die Fachinformationen solcher Arzneimittel.

- Ein Beispiel für CYP2B6-metabolisierte Arzneimittel ist Bupropion.
- Beispiele für UGT1A1-metabolisierte Arzneimittel sind Raltegravir und Dolutegravir.
- Beispiele für BCRP-transportierte Arzneimittel sind Rosuvastatin und Sulfasalazin.
- Ein Beispiel für OATP2B1-transportierte Arzneimittel ist Celiprolol.

*Arzneimittel, die über den renalen Transporter OAT3 transportiert werden*

*In-vitro*-Daten legen nahe, dass Letemovir ein Inhibitor von OAT3 ist; daher kann Letemovir auch *in vivo* ein OAT3-Inhibitor sein. Die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, können ansteigen.

- Beispiele für OAT3-transportierte Arzneimittel sind Ciprofloxazin, Tenofovir, Imipenem und Cilastatin.

Allgemeine Informationen

Falls aufgrund einer Anwendung von PREVYMIS Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln durchgeführt werden, sollten nach Beendigung der Anwendung von PREVYMIS die Dosen wieder neu angepasst werden. Eine Dosisanpassung kann auch bei einem Wechsel der Art der Anwendung oder des Immunsuppressivums erforderlich sein.

Tabelle 1 enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Die aufgeführten Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit PREVYMIS durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Wechselwirkungen, die unter PREVYMIS auftreten können (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.1 und 5.2).

**Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln. Beachten Sie, dass die Tabelle nicht vollständig ist, aber Beispiele für klinisch relevante Wechselwirkungen aufführt. Beachten Sie auch die obenstehenden allgemeinen Informationen zu Wechselwirkungen.**

Soweit nicht anders angegeben, wurden die Studien zu Wechselwirkungen mit oral gegebenem Letermovir ohne Ciclosporin durchgeführt. Bitte berücksichtigen Sie, dass das Interaktionspotenzial und die klinischen Auswirkungen unterschiedlich sein können, je nachdem, ob Letermovir oral oder intravenös angewendet wird oder ob es gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Bei Änderung der Anwendungsart oder Wechsel des Immunsuppressivums sind die Empfehlungen zu Kombinationen erneut zu beachten.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>Antibiotika</b>		
Nafcillin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Nafcillin kann die Plasmakonzentration von Letermovir verringern. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Nafcillin wird nicht empfohlen.
<b>Antimykotika</b>		
Fluconazol (400 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg Einzeldosis)	↔ 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 im Steady State nicht untersucht. Erwartet: ↔ Fluconazol ↔ Letermovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Itraconazol (200 mg einmal täglich oral)/Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↔ 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)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Posaconazol <sup>‡</sup> (300 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
Voriconazol <sup>‡</sup> (200 mg zweimal täglich)/Letermovir (480 mg täglich)	↓ Voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19-Induktion)	Falls eine gemeinsame Anwendung erforderlich ist, wird ein TDM für Voriconazol in den ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letermovir sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums empfohlen.
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Rifabutin wird nicht empfohlen.
Rifampicin		
(600 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (480 mg Einzeldosis oral)	↔ 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- und/oder P-gp-Inhibition)	
(600 mg Einzeldosis intravenös)/ Letermovir (480 mg Einzeldosis oral)	↔ 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- und/oder P-gp-Inhibition)	Mehrfachdosen von Rifampicin reduzieren die Plasmakonzentration von Letermovir. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Rifampicin wird nicht empfohlen.
(600 mg einmal täglich oral)/ Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ 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)  (Summe aus OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition und P-gp/UGT-Induktion)	
(600 mg einmal täglich oral [24 Stunden nach der Anwendung von Rifampicin]) <sup>§</sup> / Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ 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>Antipsychotika</b>		
Thioridazin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Thioridazin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Thioridazin wird nicht empfohlen.

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
<b>Endothelinantagonisten</b>		
Bosentan	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Bosentan kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Bosentan wird nicht empfohlen.
<b>Virostatika</b>		
Aciclovir <sup>‡</sup> (400 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Valaciclovir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Valaciclovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Pflanzliche Präparate</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Johanniskraut kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Johanniskraut ist kontraindiziert.
<b>HIV-Medikamente</b>		
Efavirenz	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)  ↑ oder ↓ Efavirenz (CYP2B6-Inhibition oder - Induktion)	Efavirenz kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Efavirenz wird nicht empfohlen.
Etravirin, Nevirapin, Ritonavir, Lopinavir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Diese antiretroviralen Arzneimittel können die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit diesen antiretroviralen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer</b>		
Atorvastatin <sup>‡</sup> (20 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Statin-bedingte Nebenwirkungen wie Myopathien sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg täglich nicht überschreiten <sup>#</sup> .  Obwohl nicht untersucht, wird erwartet, dass bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin das Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin größer ist als bei alleiniger Gabe von PREVYMIS. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin ist Atorvastatin kontraindiziert.
Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ HMG-CoA-Reduktase-Hemmer  (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen dieser Statine erheblich erhöhen. Daher wird eine gleichzeitige Anwendung mit PREVYMIS allein nicht empfohlen.  Wenn PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist die Anwendung dieser Statine kontraindiziert.
Fluvastatin, Pravastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ HMG-CoA-Reduktase-Hemmer  (OATP1B1/3- und/oder BCRP-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Statinen erhöhen.  Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion der Statine erforderlich <sup>#</sup> . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.  Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist <sup>#</sup> . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>Immunsuppressiva</b>		
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/ Letermovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19)  (CYP3A-Inhibition)	Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg täglich)	↑ Letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3-Inhibition)	Die Vollblutkonzentration von Ciclosporin sollte engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden <sup>#</sup> .
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Mycophenolsäure 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)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (CYP3A-Inhibition)  Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden <sup>#</sup> .  Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte bei der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin bei Beginn und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden.  Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten.  Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter PREVYMIS allein.



<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-Inhibition)	Die Vollblutkonzentration von Tacrolimus sollte engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden <sup>#</sup> .
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (80 mg zweimal täglich)	↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1)	
<b>Orale Kontrazeptiva</b>		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) Einzeldosis/Letermovir (480 mg täglich)	↔ 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)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere Kontrazeptiva mit systemischer Wirkung	Risiko für ↓ kontrazeptiver Steroide	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen anderer oraler kontrazeptiver Steroide reduzieren und dadurch deren Wirksamkeit beeinträchtigen. Um einen angemessenen kontrazeptiven Schutz mit einem oralen Kontrazeptivum zu gewährleisten, sollten solche Kontrazeptiva gewählt werden, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten.
<b>Antidiabetika</b>		
Repaglinid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ oder ↓ Repaglinid  (CYP2C8-Induktion, CYP2C8- und OATP1B-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Repaglinid erhöhen oder reduzieren (der Nettoeffekt ist nicht bekannt).  Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen.  Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist aufgrund der zusätzlichen OATP1B-Inhibition durch Ciclosporin zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Repaglinid ansteigen. Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen <sup>#</sup> .

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
Glibenclamid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Glibenclamid  (OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)	Letemovir kann die Plasmakonzentration von Glibenclamid erhöhen.  Eine engmaschige Überwachung der Glucose-Konzentrationen wird während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letemovir, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir empfohlen.  Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungsempfehlungen zu beachten.
<b>Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)</b>		
Carbamazepin, Phenobarbital	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Carbamazepin oder Phenobarbital können die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Carbamazepin oder Phenobarbital wird nicht empfohlen.
Phenytoin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir  (P-gp/UGT-Induktion)  ↓ Phenytoin  (CYP2C9/19-Induktion)	Phenytoin kann die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren.  Letemovir kann die Plasmakonzentration von Phenytoin reduzieren.  Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Phenytoin wird nicht empfohlen.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>Orale Antikoagulanzen</b>		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Warfarin  (CYP2C9-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Warfarin reduzieren.  Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit PREVYMIS sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden <sup>#</sup> .  Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letermovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Dabigatran  (intestinale P-gp-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Dabigatran reduzieren und seine Wirksamkeit vermindern. Aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran ist die gemeinsame Anwendung zu vermeiden. Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist Dabigatran kontraindiziert.
<b>Sedativa</b>		
Midazolam (1 mg Einzeldosis intravenös)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)  Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	↑ Midazolam intravenös: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  oral: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (CYP3A-Inhibition)	Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Midazolam sollte eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden <sup>#</sup> . Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Midazolam kann größer sein, wenn Midazolam oral gemeinsam mit Letermovir in klinischer Dosis gegeben wird, als bei der untersuchten Dosis.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration <sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<b>Opioidagonisten</b>		
Beispiele: Alfentanil, Fentanyl	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ über CYP3A metabolisierter Opioide  (CYP3A-Inhibition)	Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich mit diesen Arzneimitteln assoziierten Nebenwirkungen wird während einer gemeinsamen Anwendung empfohlen. Eine Dosisanpassung der über CYP3A metabolisierten Opioide kann erforderlich sein <sup>#</sup> (siehe Abschnitt 4.4).  Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin kann das Ausmaß der Erhöhung der Plasmakonzentrationen der über CYP3A metabolisierten Opioide noch größer sein. Eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer länger anhaltenden Sedierung sollte während der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Antiarrhythmika</b>		
Amiodaron	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Amiodaron  (hauptsächlich CYP3A-Inhibition und CYP2C8-Inhibition oder -Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen.  Bei gemeinsamer Anwendung wird eine regelmäßige Überwachung von mit Amiodaron assoziierten Nebenwirkungen empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von Amiodaron mit PREVYMIS sollte die Konzentration von Amiodaron regelmäßig kontrolliert werden <sup>#</sup> .
Chinidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Chinidin  (CYP3A-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Chinidin erhöhen.  Eine engmaschige klinische Überwachung sollte während der Anwendung von PREVYMIS mit Chinidin erfolgen. Beachten Sie dazu die entsprechende Fachinformation <sup>#</sup> .

<b>Gleichzeitig angewendete Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf Konzentration<sup>†</sup> Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub> (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)</b>	<b>Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS</b>
<b>Kardiovaskuläre Arzneimittel</b>		
Digoxin <sup>‡</sup> (0,5 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp-Induktion)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Protonenpumpen-Hemmer</b>		
Omeprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Omeprazol  (Induktion von CYP2C19)  Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren.  Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
Pantoprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Pantoprazol  (vermutlich aufgrund der Induktion von CYP2C19)  Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren.  Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
<b>Psychostimulanzien</b>		
Modafinil	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir  (P-gp/UGT-Induktion)	Modafinil kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und Modafinil wird nicht empfohlen.
<p>*Diese Tabelle ist nicht vollständig.  <sup>†</sup> ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg  ↔ = keine klinisch relevante Veränderung  <sup>‡</sup> Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letermovir auf das  gemeinsam angewendete Arzneimittel.  <sup>§</sup> Diese Daten stellen die Wirkung von Rifampicin auf Letermovir 24 Stunden nach Anwendung der  finalen Dosis von Rifampicin dar.  <sup>#</sup> Beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen.</p>		

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Letermovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

PREVYMIS wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Letermovir in die Muttermilch übertritt.

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letermovir in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens für das Kind und des Vorteils der Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abzustillen ist oder die Anwendung von PREVYMIS zu beenden ist bzw. auf die Anwendung verzichtet wird.

### Fertilität

Bei Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität. Eine irreversible testikuläre Toxizität und eine Beeinträchtigung der Fertilität wurden bei männlichen Ratten beobachtet, jedoch nicht bei männlichen Mäusen oder männlichen Affen.

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

PREVYMIS kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Studienteilnehmern wurden während der Behandlung mit PREVYMIS Ermüdung (Fatigue) und Schwindel (Vertigo) berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung der Sicherheit von PREVYMIS beruht auf drei klinischen Phase-III-Studien.

#### *HSCT*

In der Studie P001 erhielten 565 HSCT-Empfänger PREVYMIS oder Placebo über 14 Wochen nach Transplantation und wurden hinsichtlich der Sicherheit bis Woche 24 nach Transplantation nachbeobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmer in der PREVYMIS Gruppe und häufiger als unter Placebo auftraten, waren: Übelkeit (7,2%), Diarrhö (2,4%) und Erbrechen (1,9%). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die zum Absetzen von PREVYMIS führten, waren Übelkeit (1,6%), Erbrechen (0,8%) und abdominaler Schmerz (0,5%).

In der Studie P040 erhielten 218 HSCT-Empfänger PREVYMIS oder Placebo von Woche 14 (~ 100 Tage) bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach der HSCT und wurden hinsichtlich der Sicherheit bis Woche 48 nach der HSCT nachbeobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die gemeldeten Nebenwirkungen stimmten mit dem in Studie P001 beschriebenen Sicherheitsprofil von PREVYMIS überein.

## Nierentransplantation

In der Studie P002 erhielten 292 Nierentransplantatempfänger PREVYMIS bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach der Transplantation (siehe Abschnitt 5.1).

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Studienteilnehmern beschrieben, die PREVYMIS in klinischen Studien erhielten. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelle 2: Unter PREVYMIS beschriebene Nebenwirkungen**

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Gelegentlich	verminderter Appetit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich	Veränderung der Geschmackswahrnehmung, Kopfschmerz
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Schwindel (Vertigo)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich	abdominaler Schmerz
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich	Muskelspasmen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Gelegentlich	Kreatinin im Blut erhöht
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Gelegentlich	Ermüdung (Fatigue), peripheres Ödem

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit PREVYMIS beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen PREVYMIS in Dosen von 720 mg/Tag bis 1 440 mg/Tag. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem unter der klinischen Dosis von 480 mg/Tag. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierungen mit PREVYMIS. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Es ist unbekannt, ob eine Dialyse zu einer nennenswerten Eliminierung von PREVYMIS aus der systemischen Zirkulation führen wird.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende Antiinfektiva, ATC-Code: J05AX18

#### Wirkmechanismus

Letermovir hemmt den CMV-DNA-Terminase-Komplex, welcher für die Spaltung und Verpackung viraler Nachkommen-DNA erforderlich ist. Letermovir beeinflusst die Bildung von Genomen einheitlicher Länge und beeinträchtigt die Virion-Reifung.

#### Antivirale Aktivität

Der mediane EC<sub>50</sub>-Wert (mittlere effektive Konzentration) von Letermovir betrug gegenüber einer Sammlung von klinischen CMV-Isolaten in einem Infektions-Zellkulturmodell 2,1 nM (Bereich 0,7 nM bis 6,1 nM; n=74).

#### Virale Resistenz

##### *In Zellkulturen*

Die CMV-Gene UL51, UL56 und UL89 kodieren für die Untereinheiten der CMV-DNA-Terminase. CMV-Mutanten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Letermovir wurden in Zellkulturen bestätigt. EC<sub>50</sub>-Werte für rekombinante CMV-Mutationen, welche die Substitutionen in pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) und pUL89 (N320H, D344E) exprimieren, waren 1,6- bis <10-fach höher als die für das Wildtyp-Referenzvirus; diese Substitutionen sind wahrscheinlich klinisch nicht relevant. Die EC<sub>50</sub>-Werte für rekombinante CMV-Mutationen, welche die pUL51-Substitution A95V oder die pUL56-Substitutionen N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S und R369T exprimieren, waren 10- bis 9 300-fach höher als die für das Wildtyp-Referenzvirus; einige dieser Substitutionen wurden in Patienten beobachtet, bei denen in klinischen Studien die Prophylaxe versagt hatte (siehe unten).

##### *In klinischen Studien*

In einer Phase-IIb-Studie, in der Letermovir-Dosen von 60, 120 oder 240 mg/Tag oder Placebo bis zu 84 Tage bei 131 HSCT-Empfängern untersucht wurden, wurde eine DNA-Sequenzanalyse einer ausgewählten Region von UL56 (Aminosäuren 231 bis 369) an Proben von 12 mit Letermovir-behandelten Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen die Prophylaxe versagt hatte und für die Proben zur Analyse zur Verfügung standen. Ein Studienteilnehmer (der 60 mg/Tag erhielt) wies eine Letermovir-resistente genotypische Variante (GV) (V236M) auf.

In einer Phase-III-Studie (P001) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL56 und UL89 mit 40 Proben von Letermovir-behandelten Studienteilnehmern in der FAS-Population durchgeführt, bei denen die Prophylaxe versagt hatte und für die Proben zur Analyse zur Verfügung standen. Bei zwei Studienteilnehmern wurden Letermovir-resistente genotypische Varianten (GVs) nachgewiesen, beide mit Substitutionen in pUL56. Ein Studienteilnehmer wies die Substitution V236M und der andere Studienteilnehmer die Substitution E237G auf. Bei einem weiteren Studienteilnehmer, der detektierbare CMV-DNA zu Studienbeginn aufwies (und dadurch nicht zur FAS-Population gehörte), wurden nach dem Absetzen der Letermovir-Anwendung die pUL56 Substitutionen, C325W und R369T nachgewiesen.

In einer Phase-III-Studie (P040) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL51, UL56 und UL89 an Proben von 32 Studienteilnehmern (unabhängig von der Behandlungsgruppe) durchgeführt, bei denen ein Versagen der Prophylaxe auftrat oder welche die



Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrechen. Es wurden keine Letermovir-Resistenz-assoziierten Substitutionen über dem validierten Testgrenzwert von 5% festgestellt.

In einer Phase-III-Studie (P002) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL51, UL56 und UL89 an Proben von 52 mit Letermovir behandelten Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen eine CMV-Erkrankung auftrat oder welche die Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrechen. Es wurden keine Letermovir-Resistenz-assoziierten Substitutionen über dem validierten Testgrenzwert von 5% festgestellt.

### Kreuzresistenz

Eine Kreuzresistenz mit Arzneimitteln mit einem anderen Wirkmechanismus ist unwahrscheinlich. Letermovir ist vollständig wirksam gegenüber Viruspopulationen mit Substitutionen, die eine Resistenz gegenüber CMV-DNA-Polymerase-Hemmern (Ganciclovir, Cidofovir und Foscarnet) vermitteln. Eine Gruppe rekombinanter CMV-Stämme mit Substitutionen, die eine Resistenz gegenüber Letermovir vermitteln, war vollständig empfindlich gegen Cidofovir, Foscarnet und Ganciclovir, mit Ausnahme eines rekombinanten Stammes mit der pUL56 E237G-Substitution, die eine 2,1-fache Verringerung der Ganciclovir-Empfindlichkeit im Vergleich zum Wildtyp vermittelt.

### Kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Letermovir in Dosen von bis zu 960 mg intravenös auf das QTc-Intervall wurde in einer umfassenden randomisierten, mit Einzeldosen durchgeführten, placebo- und verumkontrollierten (Moxifloxacin 400 mg, oral) 4-phasischen Crossover-QT-Studie an 38 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Bei intravenöser Gabe von 960 mg führte Letermovir zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls, wobei die Plasmakonzentrationen ca. 2-fach höher waren als bei einer 480 mg intravenösen Dosis.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT)*

*P001: Prophylaxe bis Woche 14 (~ 100 Tage) nach HSCT*

Zur Beurteilung der Letermovir-Prophylaxe als präventive Strategie gegen CMV-Reaktivierungen oder -Erkrankungen wurde die Wirksamkeit von Letermovir in einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (P001) bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen HSCT untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert (2:1) entweder Letermovir in einer Dosis von 480 mg einmal täglich angepasst auf 240 mg bei gemeinsamer Gabe mit Ciclosporin oder Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und anhand des Risikos (hoch vs. niedrig) für eine CMV-Reaktivierung zum Zeitpunkt des Einschusses der Studienteilnehmer. Die Behandlung mit Letermovir wurde nach HSCT (Tag 0-28 nach HSCT) begonnen und bis Woche 14 nach der HSCT fortgesetzt. Letermovir wurde entweder oral oder intravenös angewendet; die Dosierung von Letermovir war gleich und unabhängig von der Art der Anwendung. Die Studienteilnehmer wurden bis einschließlich Woche 24 nach der HSCT und anschließend kontinuierlich bis Woche 48 nach HSCT bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts nachbeobachtet.

Die Studienteilnehmer wurden bis Woche 14 nach der HSCT wöchentlich und bis Woche 24 nach der HSCT alle 2 Wochen auf CMV-DNA untersucht, wobei eine präemptive Standardversorgung eingeleitet wurde, wenn die CMV-DNA-ämie als klinisch signifikant angesehen wurde. Die Studienteilnehmer wurden dann bis Woche 48 nach HSCT nachbeobachtet.

Von den 565 behandelten Studienteilnehmern erhielten 373 Studienteilnehmer Letermovir (darunter 99 Studienteilnehmer, die mindestens eine intravenöse Dosis erhielten) und 192 Placebo (darunter 48 Studienteilnehmer, die mindestens eine intravenöse Dosis erhielten). Die mediane Dauer bis zum Beginn der Letermovir-Anwendung betrug 9 Tage nach Transplantation. Bei 37% der

Studienteilnehmer war das Engraftment zu Studienbeginn erfolgt. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre (Bereich: 18 bis 78 Jahre); 56 Studienteilnehmer (15,0%) waren mindestens 65 Jahre alt; 58% waren männlich; 82% waren weiß; 10% waren asiatischer Herkunft; 2% waren schwarz oder afrikanischer Herkunft und 7% waren hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft. Zu Studienbeginn erhielten 50% der Studienteilnehmer ein myeloablatives Regime, 52% erhielten Ciclosporin und 42% erhielten Tacrolimus. Die häufigsten primären Gründe für die Transplantation waren akute myeloische Leukämie (38%), myeloblastisches Syndrom (15%) und Lymphom (13%). 12% der Studienteilnehmer waren zu Studienbeginn CMV-DNA-positiv.

Zu Studienbeginn hatten 31% der Studienteilnehmer ein hohes Risiko für eine Reaktivierung, definiert durch eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Bezüglich des humanen Leukozyten-Antigens(HLA)-verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden drei HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B oder -DR, haplo-identischer Spender; nicht verwandter Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B, -C und -DRB1; Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle; Verwendung von *ex vivo* T-Zell-depletierten Transplantaten; Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) Grad 2 oder höher, die systemische Kortikosteroide erfordert.

#### *Primärer Wirksamkeitsendpunkt*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der klinisch signifikanten CMV-Infektion wurde in P001 definiert durch die Häufigkeit einer CMV-DNA-ämie mit erforderlicher präemptiver Anti-CMV-Therapie (PET) oder durch das Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung. Es wurde nach dem Non-Completer = Failure (NC = F)-Ansatz vorgegangen, wonach jeder Studienteilnehmer als Prophylaxeversager galt, der die Studie vor Woche 24 nach HSCT abbrach oder bei dem in Woche 24 nach HSCT kein Ergebnis vorlag.

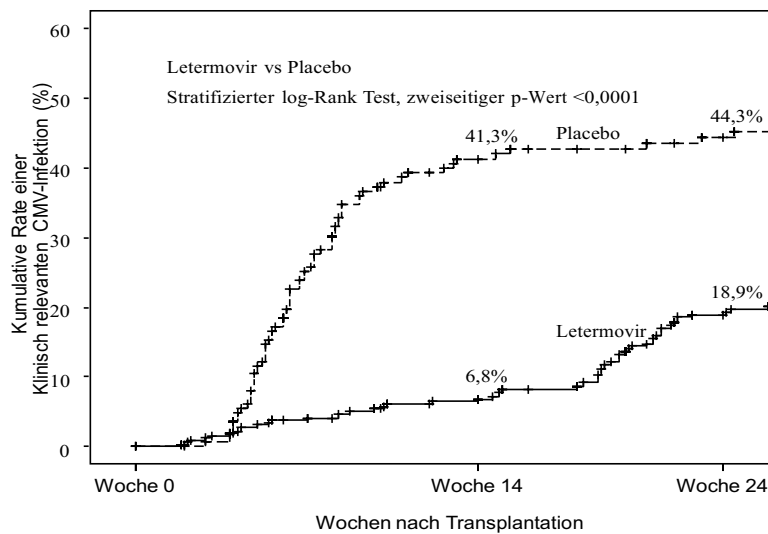
Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, wie in Tabelle 3 dargestellt. Der geschätzte Anwendungsunterschied von -23,5% war statistisch signifikant (einseitiger p-Wert < 0,0001).

**Tabelle 3: P001: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern ([NC = F]-Ansatz, FAS-Population)**

Parameter	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Anteil der Studienteilnehmer mit Prophylaxe-Versagen bis Woche 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Gründe für das Prophylaxe-Versagen <sup>†</sup>		
Klinisch signifikante CMV-Infektion	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNA-ämie mit erforderlicher Anti-CMV-PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-Endorganerkrankung	5 (1,5)	3 (1,8)
Studienabbruch	56 (17,2)	27 (15,9)
Fehlendes Ergebnis	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-adjustierter Anwendungsunterschied (Letermovir-Placebo) <sup>§</sup>		
Unterschied (95% KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-Wert	<0,0001	
<p><sup>†</sup> Die Kategorien für ein Prophylaxeversagen schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge.</p> <p><sup>§</sup> 95% KI und p-Wert für die Behandlungsunterschiede bezüglich des prozentualen Ansprechens wurden unter Verwendung der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei der Unterschied nach dem harmonischen Mittel der Stichprobengröße pro Studienarm für jede Schicht (hohes oder geringes Risiko) gewichtet wurde. Für die Abklärung der statistischen Signifikanz wurde ein 1-seitiger p-Wert <math>\leq 0,0249</math> verwendet.</p> <p>FAS = Vollständiger Analysesatz (full analysis set); FAS umfasst randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und schließt Studienteilnehmer mit nachweisbarer CMV-DNA vor Studienbeginn aus. Ansatz zur Handhabung fehlender Werte: Non-Completer = Failure (NC = F)-Ansatz. Unter Verwendung des (NC = F)-Ansatzes wurde ein Versagen definiert als alle Studienteilnehmer mit einer klinisch signifikanten CMV-Infektion, oder die die Studie vorzeitig abbrachen oder für die keine Ergebnisse bis Woche 24 nach Transplantation vorlagen.</p> <p>N = Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.</p> <p>n (%) = Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subgruppe.</p> <p>Anmerkung: Der Anteil der Studienteilnehmer mit nachweisbarer viraler CMV-DNA an Tag 1, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten, betrug bis Woche 24 nach HSCT 64,6% (31/48) in der Letermovir-Gruppe im Vergleich zu 90,9% (20/22) in der Placebo-Gruppe. Der geschätzte Unterschied (95% KI für den Unterschied) betrug -26,1% (-45,9%; -6,3%), mit einem einseitigen nominalen p-Wert von &lt;0,0048.</p>		

Zu den Faktoren, die mit einer CMV-DNA-ämie nach Woche 14 nach HSCT bei Letermovir-behandelten Studienteilnehmern assoziiert waren, zählten ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung zu Studienbeginn, GVHD und Anwendung von Kortikosteroiden sowie ein CMV-seronegativer Spenderstatus.

**Abbildung 1: P001: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zur Einleitung einer Anti-CMV-PET oder dem Ausbruch einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach Transplantation bei HSCT-Empfängern (FAS-Population)**

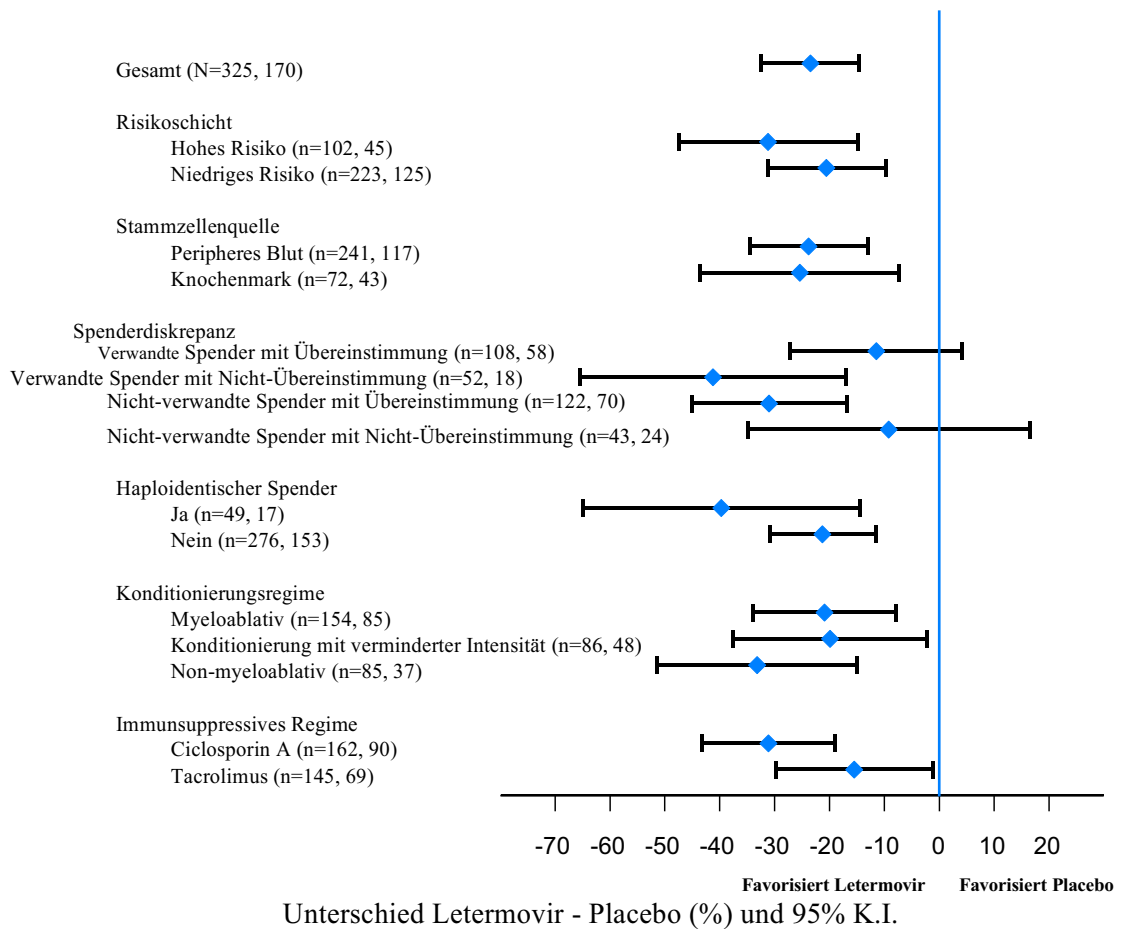


Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Risiko			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Zwischen den PREVYMIS- und Placebogruppen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Engraftments oder der Zeit bis zu deren Auftreten.

In Bezug auf geringes und hohes Risiko einer CMV-Reaktivierung, konditionierende Regime und begleitende immunsuppressive Regime erwies sich Letermovir in allen Subgruppen durchweg als wirksamer (siehe Abbildung 2).

**Abbildung 2: P001: Forest-Diagramm des Anteils an Studienteilnehmern mit Einleitung einer Anti-CMV-PET oder einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach HSCT nach ausgewählten Subgruppen ([NC = F]-Ansatz, FAS-Population)**



Non-Completer = Failure (NC = F). Unter Verwendung des (NC = F)-Ansatzes: alle Studienteilnehmer, die die Studie vor Woche 24 nach Transplantation abbrachen oder für die keine Ergebnisse in Woche 24 nach Transplantation vorlagen, wurden als Therapieversager gezählt.

**Studie P040: Prophylaxe von Woche 14 (~ 100 Tage) bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach HSCT**

Die Wirksamkeit der Verlängerung der Letemovir-Prophylaxe ab Woche 14 (~ 100 Tage) bis Woche 28 (~200 Tage) nach HSCT bei Patienten mit einem Risiko für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (P040) an erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen HSCT untersucht. Geeignete Studienteilnehmer, welche die Letemovir-Prophylaxe ~ 100 Tage nach der HSCT abgeschlossen hatten, wurden randomisiert (2:1) und erhielten ab Woche 14 bis Woche 28 nach der HSCT Letemovir oder Placebo. Die Studienteilnehmer wurden bis Woche 28 nach der HSCT auf den primären Wirksamkeitsendpunkt hin überwacht und die Nachbeobachtung außerhalb der Behandlung wurde bis Woche 48 nach der HSCT fortgesetzt.

Von den 218 behandelten Studienteilnehmern erhielten 144 Studienteilnehmer Letemovir und 74 Studienteilnehmer erhielten Placebo. Das mediane Alter betrug 55 Jahre (Bereich: 20 bis 74 Jahre); 62% waren männlich; 79% hatten weiße Hautfarbe; 11% waren Asiaten; 2% hatten schwarze Hautfarbe; und 10% waren Hispanoamerikaner oder Latinos. Die häufigsten Gründe für eine Transplantation waren akute myeloische Leukämie (42%), akute lymphatische Leukämie (15%) und myelodysplastisches Syndrom (11%).

Bei Studienbeginn hatten alle Studienteilnehmer Risikofaktoren für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung, wobei 64% zwei oder mehr Risikofaktoren hatten. Zu den Risikofaktoren gehörten:

HLA-verwandter (Geschwister-)Spender mit mindestens einer Fehlpaarung an einem der folgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR; haploidentischer Spender; nicht verwandter Spender mit mindestens einer Fehlpaarung an einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C und DRB1; Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle; Verwendung von *ex vivo* T-Zell-depletierten Transplantaten; Erhalt von Anti-Thymozyten-Globulin; Erhalt von Alemtuzumab; Anwendung von systemischem Prednison (oder einem Äquivalent) in einer Dosis von  $\geq 1$  mg/kg Körpergewicht pro Tag.

*Primärer Wirksamkeitsendpunkt*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie P040 war die Inzidenz einer klinisch signifikanten CMV-Infektion bis Woche 28 nach der HSCT. Eine klinisch signifikante CMV-Infektion wurde als das Auftreten entweder einer CMV-Endorganerkrankung oder der Beginn einer Anti-CMV-PET basierend auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Studienteilnehmers definiert. Es wurde der Observed Failure (OF)-Ansatz verwendet, bei dem Studienteilnehmer, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten oder die Studie wegen Virämie vorzeitig abbrechen, als "Therapieversager" gewertet wurden.

Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, wie in Tabelle 4 gezeigt. Der geschätzte Behandlungsunterschied von -16,1% war statistisch signifikant (einseitiger p-Wert = 0,0005). Die Wirksamkeit begünstigte Letermovir in allen Subgruppen durchweg, basierend auf den Merkmalen der Studienteilnehmer (Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft) und Risikofaktoren für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung.

**Tabelle 4: Studie P040: Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern mit einem Risiko für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung (OF-Ansatz, FAS-Population)**

Parameter	Letermovir (~ 200 Tage Letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~ 100 Tage Letermovir) (N=74) n (%)
<b>Therapieversagen*</b>	<b>4 (2,8)</b>	<b>14 (18,9)</b>
Klinisch signifikante CMV-Infektion bis Woche 28 <sup>†</sup>	2 (1,4)	13 (17,6)
Beginn einer PET basierend auf dokumentierter CMV-Virämie	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV-Endorganerkrankung	1 (0,7)	2 (2,7)
Studienabbruch mit CMV-Virämie vor Woche 28	2 (1,4)	1 (1,4)
<b>Stratum-angepasster Behandlungsunterschied (Letermovir (~ 200 Tage Letermovir)-Placebo (~ 100 Tage Letermovir))<sup>‡</sup></b>		
Unterschied (95% KI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-Wert	0,0005	

\* Die Kategorien für „Therapieversagen“ schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge.  
<sup>†</sup> Eine klinisch signifikante CMV-Infektion wurde als CMV-Endorganerkrankung (nachgewiesen oder wahrscheinlich) oder Beginn einer PET basierend auf dokumentierter CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Studienteilnehmers definiert.  
<sup>‡</sup> 95%-KIs und p-Wert für die Behandlungsunterschiede im prozentualen Ansprechen wurden mithilfe der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei die Differenz mit dem harmonischen Mittel der Probengröße pro Studienarm für jedes Stratum gewichtet wurde (haploidentischer Spender ja oder nein). Zur Angabe der statistischen Signifikanz wurde ein einseitiger p-Wert  $\leq 0,0249$  verwendet.

Ansatz zum Vorgehen bei fehlenden Werten: Observed Failure (OF)-Ansatz. Beim OF-Ansatz wurde ein Therapieversagen definiert als alle Studienteilnehmer, die ab Woche 14 (~ 100 Tage) bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach der HSCT eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten oder die Studie mit CMV-Virämie vorzeitig abbrachen.

N=Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.

n (%)=Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subkategorie.

*Studie P002: Erwachsene CMV-seronegative Empfänger eines Nierentransplantats von einem CMV-seropositiven Spender [D+/R-]*

Um die Letermovir-Prophylaxe als präventive Strategie für CMV-Erkrankungen bei Nierentransplantatempfängern zu bewerten, wurde die Wirksamkeit von Letermovir in einer multizentrischen, doppelblinden, aktiv komparator-kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie der Phase-III (P002) bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern mit hohem Risiko [D+/R-] untersucht. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder Letermovir oder Valganciclovir. Letermovir wurde gleichzeitig mit Aciclovir verabreicht. Valganciclovir wurde gleichzeitig mit einem Placebo zu Aciclovir verabreicht. Die Randomisierung wurde nach der Verwendung oder Nichtverwendung einer hoch-zytolytischen Anti-Lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion stratifiziert. Die Behandlung mit Letermovir oder Valganciclovir wurde zwischen Tag 0 und Tag 7 nach der Nierentransplantation begonnen und bis Woche 28 (~ 200 Tage) nach der Transplantation fortgesetzt. Die Studienteilnehmer wurden bis Woche 52 nach der Transplantation überwacht.

Von den 589 behandelten Studienteilnehmern erhielten 292 Studienteilnehmer Letermovir und 297 Studienteilnehmer Valganciclovir. Das mediane Alter betrug 51 Jahre (Bereich: 18 bis 82 Jahre); 72% waren männlich; 84% hatten weiße Hautfarbe; 2% waren Asiaten; 9% hatten schwarze Hautfarbe; 17% waren Hispanoamerikaner oder Latinos; und 60% erhielten eine Niere von einem verstorbenen Spender. Die häufigsten Hauptgründe für eine Transplantation waren angeborene zystische Nierenerkrankung (17%), Hypertonie (16%) und Diabetes/diabetische Nephropathie (14%).

*Primärer Wirksamkeitsendpunkt*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie P002 war die Inzidenz einer CMV-Erkrankung (CMV-Endorganerkrankung oder CMV-Syndrom, bestätigt durch ein unabhängiges Beurteilungsgremium) bis Woche 52 nach der Transplantation. Es wurde der OF-Ansatz verwendet, bei dem Studienteilnehmer, welche die Studie aus irgendeinem Grund vorzeitig abbrachen oder bei denen zu diesem Zeitpunkt Daten fehlten, nicht als "Therapieversager" gewertet wurden.

Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine Nichtunterlegenheit gegenüber Valganciclovir, wie in Tabelle 5 gezeigt.

**Tabelle 5: Studie P002 Wirksamkeitsergebnisse bei Nierentransplantatempfängern (OF-Ansatz, FAS-Population)**

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
CMV-Erkrankung* bis Woche 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratum-adjustierter Behandlungsunterschied (Letermovir- Valganciclovir) <sup>†</sup> Unterschied (95% KI)	-1,4 (-6,5; 3,8) <sup>‡</sup>	

\* CMV-Erkrankungsfälle wurden von einem unabhängigen Beurteilungsausschuss bestätigt.

† Die 95%-KIs für die Behandlungsunterschiede im prozentualen Ansprechen wurden unter

Verwendung der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei die Differenz mit dem harmonischen Mittel der Probengröße pro Studienarm für jedes Stratum gewichtet wurde (Verwendung/Nichtverwendung einer hoch-zytolytischen, anti- Lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion).

‡ Basierend auf einer Nichtunterlegenheitsspanne von 10% ist Letermovir Valganciclovir nicht unterlegen.

Ansatz zum Vorgehen bei fehlenden Werten: Observed Failure (OF)-Ansatz. Beim OF-Ansatz gelten Teilnehmer, die die Studie aus irgendeinem Grund vorzeitig abbrechen, nicht als "Therapieversager".

Hinweis: Den in die Letermovir-Gruppe randomisierten Studienteilnehmern wurde Aciclovir zur Prophylaxe des Herpes-simplex-Virus (HSV) und des Varizella-Zoster-Virus (VZV) gegeben. Den in die Valganciclovir-Gruppe randomisierten Studienteilnehmern wurde ein Placebo zu Aciclovir gegeben.

N=Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.

n (%)=Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subkategorie.

Die Wirksamkeit war in allen Subgruppen vergleichbar, einschließlich Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, Region und der Verwendung/Nichtverwendung einer hoch-zytolytischen Anti-Lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung, die Ergebnisse von Studien mit PREVYMIS zur Prophylaxe von Cytomegalievirus-Reaktivierung und-Erkrankung in einer oder mehreren Untergruppen bei Kindern und Jugendlichen vorzulegen, aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Information zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Letermovir wurde nach oraler und intravenöser Gabe bei gesunden Studienteilnehmern untersucht. Die Letermovir-Exposition erhöhte sich stärker als dosisproportional sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Gabe. Der Mechanismus ist wahrscheinlich eine Sättigung/Autoinhibition von OATP1B1/3. Die Pharmakokinetik von Letermovir wurde auch nach oraler und intravenöser Anwendung bei HSCT-Empfängern (Tabelle 6) und nach oraler Anwendung bei Nierentransplantatempfängern (Tabelle 7) charakterisiert.

### *Gesunde Studienteilnehmer*

Die geometrischen mittleren Steady-State-AUC- und  $C_{max}$ -Werte lagen bei 71 500 ng•h/ml bzw. 13 000 ng/ml bei oraler Gabe von 480 mg Letermovir einmal täglich.

Letermovir erreichte einen Steady State innerhalb von 9 bis 10 Tagen mit einem Kumulationsverhältnis von 1,2 für AUC und 1 für  $C_{max}$ .

### *HSCT-Empfänger*

Die AUC von Letermovir unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen (PK)-Analysen mittels Phase-III-Daten der Studie P001 geschätzt (siehe Tabelle 6). Die Unterschiede bezüglich der Exposition sind für alle Behandlungsregime klinisch nicht relevant; die Wirksamkeit war über den Bereich der in der Studie P001 beobachteten Expositionen hinweg konsistent.



**Tabelle 6: Letermovir AUC (ng•h/ml)-Werte bei HSCT-Empfängern**

Behandlungsregime	Median (90% Vorhersageintervall)*
480 mg oral, ohne Ciclosporin	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg intravenös, ohne Ciclosporin	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg oral, mit Ciclosporin	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg intravenös, mit Ciclosporin	70 300 (46 200, 106 000)
* Populationsbasierte Post-hoc-Vorhersagen aus der populationsbasierten PK-Analyse mittels Phase-III-Daten	

*Empfänger von Nierentransplantaten*

Die AUC von Letermovir wurde unter Verwendung einer populations-pharmakokinetischen Analyse mittels Phase-III-Daten der Studie P002 geschätzt (siehe Tabelle 7). Die Wirksamkeit war über den Bereich der in der Studie P002 beobachteten Expositionen hinweg konsistent.

**Tabelle 7: AUC-Werte (ng•hr/ml) von Letermovir bei Nierentransplantatempfängern**

Behandlungsregime	Median (90% Vorhersageintervall)*
480 mg oral, ohne Ciclosporin	62 200 (28 900, 145 000)
240 mg oral, mit Ciclosporin	57 700 (26 900, 135 000)
* Mediane und 90%-Vorhersageintervalle basieren auf Simulationen unter Verwendung des Phase-III-Populations-PK-Modells mit interindividueller Variabilität. Hinweis: Die PK von Letermovir wurde nach intravenöser Verabreichung bei Empfängern von Nierentransplantaten nicht untersucht. Die prognostizierte AUC nach intravenöser Verabreichung ähnelt der vom Modell vorhergesagten AUC nach intravenöser Verabreichung bei HSCT-Empfängern (Tabelle 6).	

Resorption

Letermovir wurde rasch resorbiert mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) von 1,5 bis 3,0 Stunden und nahm biphasisch ab. Bei HSCT-Empfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letermovir bei oraler Gabe von 480 mg Letermovir einmal täglich ohne Ciclosporin auf etwa 35% geschätzt. Die inter-individuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit wurde auf etwa 37% geschätzt. Bei Nierentransplantatempfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letermovir bei einmal täglicher oraler Gabe von 480 mg Letermovir ohne Ciclosporin auf etwa 60% geschätzt.

*Wirkung von Ciclosporin*

Bei HSCT-Empfängern erhöhte die gemeinsame Anwendung mit Ciclosporin die Plasmakonzentrationen von Letermovir durch eine Inhibition von OATP1B. Bei oraler Gabe von 240 mg Letermovir einmal täglich und gemeinsamer Anwendung mit Ciclosporin wurde die Bioverfügbarkeit von Letermovir bei Patienten auf etwa 85% geschätzt.

Wenn Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin gegeben wird, beträgt die empfohlene Letermovir-Dosis 240 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).

*Einfluss von Nahrung*

Bei gesunden Studienteilnehmern hatte die orale Einnahme von 480 mg Letermovir als Einzeldosis mit einer Standardmahlzeit mit hohem Fett- und hohem Kaloriengehalt keine Auswirkung auf die Gesamtexposition (AUC) und führte zu einer etwa 30%-igen Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Letermovir. Letermovir kann oral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, wie es in den klinischen Studien der Fall war (siehe Abschnitt 4.2).

## Verteilung

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen bei HSCT-Empfängern nach intravenöser Anwendung auf 45,5 l geschätzt.

*In vitro* ist Letermovir, unabhängig vom untersuchten Konzentrationsbereich (3 bis 100 mg/l), größtenteils (98,2%) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Bei niedrigeren Konzentrationen wurde eine Sättigung beobachtet. Die Blut-Plasma-Verteilung von Letermovir beträgt 0,56 und ist unabhängig von dem *in vitro* untersuchten Konzentrationsbereich (0,1 bis 10 mg/l).

In präklinischen Verteilungsstudien wird Letermovir auf Organe und Gewebe verteilt, wobei die höchsten Konzentrationen im Magen-Darm-Trakt, im Gallengang und in der Leber und in niedrigen Konzentrationen im Gehirn beobachtet wurden.

## Biotransformation

Der Hauptanteil der mit Letermovir verwandten Komponenten liegt im Plasma in unveränderter Form vor (96,6%). Es werden keine wesentlichen Metaboliten im Plasma nachgewiesen. Letermovir wird teilweise durch Glucuronidierung, die durch UGT1A1/1A3 vermittelt wird, eliminiert.

## Elimination

Bei gesunden Studienteilnehmern beträgt die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit von Letermovir etwa 12 Stunden bei intravenöser Gabe von 480 mg Letermovir. Die Haupteliminationswege von Letermovir sind die biliäre Exkretion sowie die direkte Glucuronidierung. Dieser Vorgang umfasst die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und 3, gefolgt von einer durch UGT1A1/3 katalysierten Glucuronidierung.

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird die scheinbare Steady-State-CL von Letermovir nach intravenöser Anwendung von 480 mg bei HSCT-Empfängern auf 4,84 l/h geschätzt. Die interindividuelle Variabilität für CL wird auf 24,6% geschätzt.

## Exkretion

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Letermovir wurden 93,3% der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Letermovir wurde hauptsächlich als unveränderte Ausgangssubstanz, in geringerer Menge (6% der Dosis) als Acylglucuronid-Metabolit, biliär in den Faeces ausgeschieden. Das Acylglucuronid ist in den Faeces instabil. Die Urinausscheidung von Letermovir war vernachlässigbar (< 2% der Dosis).

## Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

### *Leberfunktionsstörung*

Die AUC von ungebundenem Letermovir war bei Studienteilnehmern mit moderater (Child-Pugh-Klasse B [CP-B], Score von 7-9) Leberfunktionsstörung etwa 81% und schwerer (Child-Pugh-Klasse C [CP-C], Score von 10-15) Leberfunktionsstörung etwa 4-fach höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition bei Studienteilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind klinisch nicht relevant.

Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung in Kombination mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist mit ausgeprägten Erhöhungen der Exposition von ungebundenem Letermovir zu rechnen (siehe Abschnitt 4.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

#### *Klinische Studie bei einer Population mit Nierenfunktionsstörung*

Die AUC von ungebundenem Letermovir war bei Studienteilnehmern mit moderater (eGFR von 31,0 bis 56,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung etwa 115% und mit schwerer (eGFR von 11,9 bis 28,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung etwa 81% höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition aufgrund von moderaten oder schweren Nierenfunktionsstörungen gelten als klinisch nicht relevant. Es wurden keine Studienteilnehmer mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

#### *Nach einer Nierentransplantation (Studie P002)*

Basierend auf einer populationsbasierten pharmakokinetischen Analyse war die AUC von Letermovir bei Studienteilnehmern mit leichter (CrCl größer oder gleich 60 bis weniger als 90 ml/min), moderater (CrCl größer oder gleich 30 bis weniger als 60 ml/min) oder schwerer (CrCl größer oder gleich 15 bis weniger als 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung etwa 12%, 27% bzw. 35% höher als im Vergleich zu Studienteilnehmern mit einer CrCl größer oder gleich 90 ml/min. Diese Unterschiede gelten als klinisch nicht relevant.

### *Gewicht*

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird die AUC von Letermovir bei gesunden Studienteilnehmern mit einem Gewicht von 80-100 kg um 18,7% niedriger geschätzt als bei Studienteilnehmern mit einem Gewicht von 67 kg. Basierend auf einer populationsbasierten pharmakokinetischen Analyse bei Empfängern von Nierentransplantaten (Studie P002) wird geschätzt, dass die AUC von Letermovir bei Personen mit einem Gewicht von mehr als 80 kg im Vergleich zu Personen mit einem Gewicht von weniger als oder gleich 80 kg um 26% niedriger ist. Diese Unterschiede sind klinisch nicht relevant.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen von gesunden Studienteilnehmern wird die AUC von Letermovir bei Asiaten im Vergleich zu Weißen um 33,2% höher geschätzt. Dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant.

### *Geschlecht*

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen bestehen zwischen Frauen und Männern bezüglich Letermovir keine pharmakokinetischen Unterschiede.

### *Ältere Patienten*

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Letermovir. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Allgemeine Toxizität

Eine irreversible testikuläre Toxizität wurde nur bei Ratten bei systemischer Exposition (AUC) beobachtet, die einer  $\geq 3$ -fachen Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis (recommended human dose = RHD) entspricht. Charakteristisch für diese Toxizität waren eine Degeneration der Samenleiter und Oligospermie sowie Zellüberreste in den Nebenhoden einhergehend mit vermindertem Hoden- und Nebenhodengewicht. Es gab keine testikuläre Toxizität bei Ratten bei Expositionen (AUC), die den Expositionen beim Menschen unter RHD ähnlich waren. Bei Gabe höchster getesteter Dosen, die dem bis zu 4-Fachen bzw. 2-Fachen der RHD entsprechen, wurde bei Mäusen und Affen keine testikuläre Toxizität beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

Es ist bekannt, dass Hydroxypropylbetadex bei Ratten eine Vakuolisierung in den Nieren verursachen kann, wenn es intravenös in Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag verabreicht wird. Eine Vakuolisierung

wurde in den Nieren von Ratten beobachtet, die Letermovir intravenös erhielten, das mit 1.500 mg/kg/Tag Hydroxypropylbetadex, einem Cyclodextrin, zubereitet war.

### Karzinogenese

Eine 6-monatige orale Karzinogenitätsstudie an transgenen RasH2-Mäusen (Tg.RasH2) zeigte bis zu den höchsten getesteten Dosen von 150 mg/kg/Tag bei männlichen bzw. 300 mg/kg/Tag bei weiblichen Mäusen keine Hinweise auf eine für den Menschen relevante Tumorentstehung.

### Mutagenese

Letermovir zeigte in einer Reihe von *in-vitro*- oder *in-vivo*-Assays, einschließlich mikrobieller Mutagenese-Assays, Chromosomenaberrationstests in chinesischen Hamsterovarialzellen und in einer *in-vivo*-Maus-Mikronukleus-Studie, keine Genotoxizität.

### Reproduktion

#### *Fertilität*

In Studien zur Fertilität und zur frühembryonalen Entwicklung an der Ratte zeigte Letermovir keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität. Bei männlichen Ratten wurden bei systemischen Expositionen  $\geq 3$ -fach der AUC beim Menschen unter RHD reduzierte Spermienkonzentration, reduzierte Spermienmotilität und verminderte Fertilität beobachtet (siehe Allgemeine Toxizität).

Bei Affen, die Letermovir erhielten, gab es bei systemischen Expositionen von etwa dem 2-Fachen der AUC beim Menschen unter RHD anhand der histopathologischen Beurteilung, der Messung der Hodengröße, der Blut-Hormon-Analyse (follikelstimulierendes Hormon, Inhibin B und Testosteron) und der Spermienuntersuchung (Spermienzahl, -motilität und -morphologie) keinen Hinweis auf testikuläre Toxizität.

### Entwicklung

Bei Ratten wurde eine Toxizität bei den Muttertieren (einschließlich Verringerung der Körpergewichtszunahme) bei 250 mg/kg/Tag beobachtet (entsprechend etwa das 11-Fache der AUC unter RHD); bei den Nachkommen wurden ein vermindertes Fetalgewicht mit verzögerter Verknöcherung, leicht ödematösen Feten und eine erhöhte Inzidenz verkürzter Nabelschnüre sowie Veränderungen und Fehlbildungen an Wirbeln, Rippen und Becken beobachtet. Bei Dosen von 50 mg/kg/Tag (etwa das 2,5-Fache der AUC unter RHD) wurden keine Effekte auf die Muttertiere oder auf die Entwicklung der Nachkommen beobachtet.

Bei Kaninchen wurde eine Toxizität bei den Muttertieren (einschließlich Mortalität und Aborte) bei 225 mg/kg/Tag beobachtet (etwa das 2-Fache der AUC unter RHD); bei den Nachkommen wurde eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen und Veränderungen der Wirbel und Rippen beobachtet.

In der prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde Letermovir trächtigen Ratten oral verabreicht. Es wurde keine Entwicklungstoxizität bis zur höchsten getesteten Exposition beobachtet (2-Faches der AUC unter RHD).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin)  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (E524)  
Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

### Inkompatible Arzneimittel

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist physikalisch inkompatibel mit Amiodaronhydrochlorid, Amphotericin B (liposomal), Aztreonam, Cefepimhydrochlorid, Ciprofloxacin, Ciclosporin, Diltiazemhydrochlorid, Filgrastim, Gentamicinsulfat, Levofloxacin, Linezolid, Lorazepam, Midazolam HCl, Mycophenolatmofetilhydrochlorid, Ondansetron, Palonosetron.

Dieses Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### Inkompatible intravenöse Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist inkompatibel mit Diethylhexylphthalat(DEHP)-Weichmacher- und Polyurethan-haltigen intravenösen Infusionssetschläuchen.

Dieses Arzneimittel darf nur mit den in Abschnitt 6.6 genannten intravenösen Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien angewendet werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre  
Nach Anbruch: Unmittelbar zu verwenden

### Lagerung der verdünnten Lösung

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 48 Stunden bei 25 °C und für 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unmittelbar zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen für die Temperatur einzuhalten. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für die Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus Klarglas Typ I (30 ml) mit einem 20 mm fluorummantelten Chlorbutylstopfen mit Aluminium flip-off Verschluss mit 12 ml (mittelgrüner Verschluss) oder 24 ml (dunkelblauer Verschluss) Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

PREVYMIS Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

## Zubereitung

Die Anweisungen für Zubereitung und Anwendung sind für beide Dosen gleich.

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der intravenösen Anwendung verdünnt werden.

Den Inhalt der Durchstechflasche vor der Verdünnung auf Verfärbungen und Partikel überprüfen. PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung und kann einige wenige produktbezogene kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthalten. Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder andere Bestandteile als ein paar kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthält.

Das PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien verwendet werden, die Polyurethan oder den Weichmacher Diethylhexylphthalat (DEHP) enthalten. Materialien, die phthalatfrei sind, sind auch DEHP-frei.

Die Durchstechflasche von PREVYMIS nicht schütteln.

Den Inhalt einer Einzeldosis-Durchstechflasche (entweder 12 ml für eine 240-mg-Dosis oder 24 ml für eine 480-mg-Dosis) von PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einen mit 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)-Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5%)-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel geben und die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Nicht schütteln.

Einmal verdünnt, ist die Lösung von PREVYMIS klar und farblos bis gelb. Farbvarianten in diesem Bereich beeinträchtigen die Qualität des Arzneimittels nicht. Die verdünnte Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Die verdünnte Lösung ist zu verwerfen, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder andere Bestandteile als ein paar kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthält. Wird eine Durchstechflasche zu einem 250-ml-Infusionsbeutel gegeben, betragen die endgültigen Konzentrationen von Letemovir 0,9 mg/ml (für die 240-mg-Dosis) und 1,8 mg/ml (für die 480-mg-Dosis).

## Anwendung

Siehe Abschnitt 4.2.

PREVYMIS verdünnte Lösung muss unter Verwendung eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon(PES)-Inline-Filters angewendet werden.

### Kompatible intravenöse Lösungen und andere Arzneimittel

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)- und Glucose 50 mg/ml (5%)-Injektionslösungen kompatibel.

PREVYMIS darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmittelkombinationen mit Ausnahme der nachstehend aufgeführten über denselben intravenösen Zugang (oder dieselbe Kanüle) angewendet werden.

### Liste der kompatiblen Arzneimittel für die Zubereitung von PREVYMIS und Arzneimittel\* in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)-Injektionslösung

- Ampicillin-Natrium
- Ampicillin-Natrium/Sulbactam-Natrium
- Antithymocytenglobulin
- Caspofungin
- Daptomycin
- Fentanylcitrat
- Fluconazol
- Humanes Insulin
- Magnesiumsulfat
- Methotrexat
- Micafungin

\*Beachten Sie die jeweilige Fachinformation, um sich über die Kompatibilität bei gleichzeitiger Anwendung zu vergewissern.

### Liste der kompatiblen Arzneimittel für die Zubereitung von PREVYMIS und Arzneimittel\* in Glucose 50 mg/ml (5%)-Injektionslösung

- Amphotericin B (Lipidkomplex)<sup>†</sup>
- Anidulafungin
- Cefazolin-Natrium
- Ceftarolin
- Ceftriaxon-Natrium
- Doripenem
- Famotidin
- Folsäure
- Ganciclovir-Natrium
- Hydrocortison-Natriumsuccinat
- Morphinsulfat
- Norepinephrin-Bitartrat
- Pantoprazol-Natrium
- Kaliumchlorid
- Kaliumphosphat
- Tacrolimus
- Telavancin
- Tigecyclin

\*Beachten Sie die jeweilige Fachinformation, um sich über die Kompatibilität bei gleichzeitiger Anwendung zu vergewissern.

<sup>†</sup>Amphotericin B ist als Lipidkomplex mit PREVYMIS kompatibel. Mit liposomalem Amphotericin B ist PREVYMIS jedoch nicht kompatibel (siehe Abschnitt 6.2).

### Kompatible intravenöse Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

PREVYMIS ist kompatibel mit den folgenden intravenösen Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien. Alle nachstehend nicht aufgeführten intravenösen Infusionsbeutel- oder Infusionsset-Materialien dürfen nicht verwendet werden.

#### *Intravenöse Infusionsbeutel-Materialien*

Polyvinylchlorid (PVC), Ethylenvinylacetat (EVA) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

#### *Infusionsset-Materialien*

PVC, Polyethylen (PE), Polybutadien (PBD), Silikonkautschuk (SR), Styrol-Butadien-Copolymer (SBC), Styrol-Butadien-Styrol-Copolymer (SBS), Polystyrol (PS)

#### *Weichmacher*

Tris (2-ethylhexyl) trimellitat (TOTM), Butylbenzylphthalat (BBP)

#### *Katheter*

Strahlenundurchlässiges Polyurethan

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1245/003

EU/1/17/1245/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Januar 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

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



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Um das Niveau der garantierten Sterilität im Produktionsprozess zu verbessern (sterility assurance level, SAL), muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Maßnahmen, die im Protokoll zur Prozessänderung (Post Approval Change Management Protocol, PACMP) zur Entwicklung, Validierung und Implementierung der finalen Sterilisierung beschrieben sind und mit dem CHMP abgestimmt wurden, umsetzen.	31. März 2025 (PACMP Schritt 3)

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 240 mg Filmtabletten

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten  
Letermovir

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 240 mg Letermovir.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette  
28x1 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Die Tabletten im Ganzen mit etwas Wasser schlucken.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1245/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

PREVYMIS 240 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**

**Blister für 240 mg Filmtabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten  
Letermovir

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 480 mg Filmtabletten

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten  
Letermovir

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 480 mg Letermovir.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette  
28x1 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Die Tabletten im Ganzen mit etwas Wasser schlucken.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1245/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

PREVYMIS 480 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**

**Blister für 480 mg Filmtabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten  
Letermovir

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Letermovir

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 12-ml-Durchstechflasche enthält 240 mg Letermovir.  
Jeder ml enthält 20 mg Letermovir.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und Cyclodextrin.  
Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur i.v.-Anwendung nach Verdünnung, **muss über einen Inline-Filter infundiert werden.**  
Nur zur einmaligen Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1245/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikett der Durchstechflasche für das 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

PREVYMIS 240 mg steriles Konzentrat  
Letermovir  
i.v., **muss über einen Inline-Filter infundiert werden.**

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

MSD

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Letermovir

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 24-ml-Durchstechflasche enthält 480 mg Letermovir.  
Jeder ml enthält 20 mg Letermovir.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und Cyclodextrin.  
Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur i.v.-Anwendung nach Verdünnung, **muss über einen Inline-Filter infundiert werden.**  
Nur zur einmaligen Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1245/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikett der Durchstechflasche für das 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

PREVYMIS 480 mg steriles Konzentrat  
Letermovir  
i.v., **muss über einen Inline-Filter infundiert werden.**

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

MSD

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**PREVYMIS 240 mg Filmtabletten**

**PREVYMIS 480 mg Filmtabletten**

Wirkstoff: Letemovir

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PREVYMIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREVYMIS beachten?
3. Wie ist PREVYMIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREVYMIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist PREVYMIS und wofür wird es angewendet?

PREVYMIS ist ein antivirales, verschreibungspflichtiges Arzneimittel mit dem Wirkstoff Letemovir.

PREVYMIS ist ein Arzneimittel für Erwachsene, die vor kurzem eine Stammzellen- (Knochenmark-)transplantation oder eine Nierentransplantation erhielten. Dieses Arzneimittel verhindert, dass Sie an einer CMV-Erkrankung (Cytomegalievirus-Erkrankung) erkranken.

CMV ist ein Virus. CMV beeinträchtigt die meisten Menschen nicht. Wenn Ihr Immunsystem jedoch nach einer Stammzellen- oder Nierentransplantation geschwächt ist, sind Sie möglicherweise stark gefährdet, durch das CMV zu erkranken.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREVYMIS beachten?

**PREVYMIS darf von Ihnen nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Letemovir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen:
  - Pimozid – zur Behandlung des Tourette-Syndroms (neuropsychiatrische Erkrankung, die durch sogenannte Tics gekennzeichnet ist)
  - Mutterkornalkaloide (wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) – zur Behandlung von Migräne.
- wenn Sie folgendes pflanzliches Präparat einnehmen:
  - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Sie dürfen PREVYMIS nicht einnehmen, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie PREVYMIS einnehmen.

**Wenn Sie PREVYMIS mit Ciclosporin (zur Unterdrückung des Immunsystems) einnehmen, dürfen Sie die folgenden Arzneimittel nicht anwenden:**

- Dabigatran – ein gerinnungshemmendes Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Wenn Sie ein Arzneimittel zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels einnehmen (siehe Liste der Arzneimittel im Abschnitt „Einnahme von PREVYMIS zusammen mit anderen Arzneimitteln“), müssen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen, wenn Sie unerklärlichen Muskelkater oder –schmerzen verspüren, insbesondere, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen oder Fieber haben. In diesem Fall muss entweder Ihr Arzneimittel oder die Dosierung geändert werden. Zur weiteren Information lesen Sie bitte die Packungsbeilage des anderen Arzneimittels.

Zusätzliche Blutuntersuchungen können zur Überwachung folgender Arzneimittel erforderlich sein:

- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus
- Voriconazol

**Kinder und Jugendliche**

PREVYMIS ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, denn PREVYMIS ist in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden.

**Einnahme von PREVYMIS zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Denn PREVYMIS kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen, ebenso wie andere Arzneimittel die Wirkungsweise von PREVYMIS beeinflussen können. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie informieren, ob die Anwendung anderer Arzneimittel zusammen mit PREVYMIS sicher ist.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie **nicht** zusammen mit PREVYMIS **einnehmen dürfen** (siehe Liste unter Abschnitt „PREVYMIS darf von Ihnen nicht eingenommen werden“).

Es gibt weitere Arzneimittel, die Sie **nicht** mit PREVYMIS und Ciclosporin **einnehmen dürfen**, (siehe Liste unter Abschnitt „Wenn Sie PREVYMIS mit Ciclosporin (zur Unterdrückung des Immunsystems) einnehmen, dürfen Sie die folgenden Arzneimittel nicht anwenden“).

Informieren Sie auch Ihren Arzt, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden, denn Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Arzneimittel umstellen oder deren Dosis anpassen:

- Alfentanil – zur Behandlung starker Schmerzen
- Fentanyl – zur Behandlung starker Schmerzen
- Chinidin – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus – zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen
- Voriconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Statine wie Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten
- Glibenclamid, Repaglinid – zur Behandlung von erhöhtem Blutzucker
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin – zur Behandlung von Krampfanfällen
- Dabigatran, Warfarin – gerinnungshemmende Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Midazolam – zur Beruhigung
- Amiodaron – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Orale kontrazeptive Steroide – zur Schwangerschaftsverhütung
- Omeprazol, Pantoprazol – zur Behandlung von Magengeschwüren und anderen Magenproblemen
- Nafcillin - zur Behandlung bakterieller Infektionen

- Rifabutin, Rifampicin – zur Behandlung mykobakterieller Infektionen
- Thioridazin – zur Behandlung psychischer Erkrankungen
- Bosentan – zur Behandlung von Lungenhochdruck
- Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Lopinavir, Ritonavir – zur Behandlung einer HIV-Infektion
- Modafinil – zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (*Narkolepsie*)

Sie können Ihren Arzt oder Apotheker um eine Liste von Arzneimitteln bitten, die Wechselwirkungen mit PREVYMIS haben können.

### **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. PREVYMIS wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es in der Schwangerschaft nicht untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob PREVYMIS Ihr ungeborenes Kind schädigt.

### **Stillzeit**

Wenn Sie stillen, oder wenn Sie beabsichtigen, Ihr Kind zu stillen, informieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt. Es wird nicht empfohlen, während der Anwendung von PREVYMIS zu stillen, da nicht bekannt ist, ob PREVYMIS in die Muttermilch übergeht und damit von Ihrem Kind aufgenommen wird.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

PREVYMIS kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen geringfügig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ weiter unten). Einige Patienten berichteten während der Anwendung von PREVYMIS über Erschöpfungsgefühle (*Fatigue*) oder Drehschwindel (*Vertigo*). Wenn Sie solche Anzeichen verspüren, sollten Sie so lange nicht aktiv am Verkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen, bis diese Wirkungen wieder abgeklungen sind.

### **PREVYMIS enthält Lactose**

PREVYMIS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **PREVYMIS enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist PREVYMIS einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Empfohlene Dosis**

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt eine 480 mg Tablette einmal täglich. Wenn Sie auch Ciclosporin einnehmen, wird Ihr Arzt Ihre Dosis auf eine 240 mg Tablette einmal täglich herabsetzen.

- Nehmen Sie PREVYMIS jeden Tag zur gleichen Zeit ein.
- Sie können dieses Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

### **Art der Einnahme**

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser. Brechen Sie die Tablette nicht, zerdrücken Sie sie nicht und kauen Sie sie nicht.

### **Wenn Sie eine größere Menge von PREVYMIS eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr von PREVYMIS eingenommen haben als verordnet, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von PREVYMIS vergessen haben**

Es ist sehr wichtig, keine Einnahme bzw. Dosis von PREVYMIS auszulassen.

- Wenn Sie die Einnahme von PREVYMIS versäumt haben, nehmen Sie die Tablette ein, sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, lassen Sie die Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis dann zum gewohnten Zeitpunkt ein.
- Nehmen Sie nicht zwei Dosen von PREVYMIS gleichzeitig ein, um eine vergessene Dosis auszugleichen.
- Wenn Sie sich unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Brechen Sie die Einnahme von PREVYMIS nicht ab**

Brechen Sie die Einnahme von PREVYMIS nicht ab, bevor Sie nicht mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Sorgen Sie dafür, dass Sie immer ausreichend PREVYMIS zur Verfügung haben. Damit hat das Arzneimittel die beste Möglichkeit, Sie nach einer Stammzellen- oder Nierentransplantation vor einer CMV-Erkrankung zu schützen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Durchfall
- Übelkeit (*Nausea*)
- Erbrechen

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit) – dabei können folgende Anzeichen auftreten: pfeifendes Atmen (Giemen), Atembeschwerden, Hautausschlag oder Nesselsucht (juckender, nässender Hautausschlag), Juckreiz, Schwellungen
- Appetitverlust
- Veränderung der Geschmackswahrnehmung
- Kopfschmerz
- Drehschwindel (*Vertigo*)
- Magenschmerzen
- Veränderte Werte in Labortests zur Untersuchung der Leberfunktion (d.h. erhöhte Spiegel von Leberenzymen)
- Muskelkrämpfe
- Hohe Kreatinin-Werte in Bluttests zur Untersuchung der Nierenfunktion
- Erschöpfungsgefühl (*Fatigue*)
- Schwellungen an Händen oder Füßen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist PREVYMIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Blister nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen für die Temperatur einzuhalten. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Ihren örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was PREVYMIS enthält

Der Wirkstoff ist Letermovir. Jede Filmtablette enthält 240 mg oder 480 mg Letermovir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460), Croscarmellose-Natrium (E 468), Povidon (E 1201), Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b).

#### Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (nur in 480-mg-Filmtabletten) (E 172), Carnaubawachs (E 903). Siehe Abschnitt 2 „PREVYMIS enthält Lactose“ und „PREVYMIS enthält Natrium“.

### Wie PREVYMIS aussieht und Inhalt der Packung

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten („Tabletten“) sind gelbe, ovale Tabletten mit der Aufprägung „591“ auf einer Seite und dem Firmenlogo auf der anderen Seite. Die Tablette ist 16,5 mm lang und 8,5 mm breit.

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten („Tabletten“) sind rosafarbene, ovale bikonvexe Tabletten mit der Aufprägung „595“ auf einer Seite und dem Firmenlogo auf der anderen Seite. Die Tablette ist 21,2 mm lang und 10,3 mm breit.

Die Tabletten sind in einem Umkarton mit perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium mit insgesamt 28 (28x1) Tabletten erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700



inform\_pt@merck.com

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Letermovir

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PREVYMIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von PREVYMIS beachten?
3. Wie ist PREVYMIS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREVYMIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist PREVYMIS und wofür wird es angewendet?

PREVYMIS ist ein antivirales, verschreibungspflichtiges Arzneimittel mit dem Wirkstoff Letermovir.

PREVYMIS ist ein Arzneimittel für Erwachsene, die vor kurzem eine Stammzellen- (Knochenmark-)transplantation oder eine Nierentransplantation erhielten. Dieses Arzneimittel verhindert, dass Sie an einer CMV-Erkrankung (Cytomegalievirus-Erkrankung) erkranken.

CMV ist ein Virus. CMV beeinträchtigt die meisten Menschen nicht. Wenn Ihr Immunsystem jedoch nach einer Stammzellen- oder Nierentransplantation geschwächt ist, sind Sie möglicherweise stark gefährdet, durch das CMV zu erkranken.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von PREVYMIS beachten?

**PREVYMIS darf bei Ihnen nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Letermovir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen:
  - Pimozid – zur Behandlung des Tourette-Syndroms (neuropsychiatrische Erkrankung, die durch sogenannte Tics gekennzeichnet ist)
  - Mutterkornalkaloide (wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) – zur Behandlung von Migräne.
- wenn Sie folgendes pflanzliches Präparat einnehmen:
  - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Sie dürfen PREVYMIS nicht erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie PREVYMIS erhalten.

**Wenn Sie PREVYMIS mit Ciclosporin (zur Unterdrückung des Immunsystems) anwenden, dürfen Sie die folgenden Arzneimittel nicht anwenden:**

- Dabigatran – ein gerinnungshemmendes Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Wenn Sie ein Arzneimittel zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels einnehmen (siehe Liste der Arzneimittel im Abschnitt „Anwendung von PREVYMIS zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter unten), müssen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen, wenn Sie unerklärlichen Muskelkater oder –schmerzen verspüren, insbesondere, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen oder Fieber haben. In diesem Fall muss entweder Ihr Arzneimittel oder die Dosierung geändert werden. Zur weiteren Information lesen Sie bitte die Packungsbeilage des anderen Arzneimittels.

Zusätzliche Blutuntersuchungen können zur Überwachung folgender Arzneimittel erforderlich sein:

- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus
- Voriconazol

**Kinder und Jugendliche**

PREVYMIS ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, denn PREVYMIS ist in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden.

**Anwendung von PREVYMIS zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Denn PREVYMIS kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen, ebenso wie andere Arzneimittel die Wirkungsweise von PREVYMIS beeinflussen können. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie informieren, ob die Anwendung anderer Arzneimittel zusammen mit PREVYMIS sicher ist.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie **nicht** zusammen mit PREVYMIS **anwenden dürfen** (siehe Liste unter Abschnitt „PREVYMIS darf bei Ihnen nicht angewendet werden“).

Es gibt weitere Arzneimittel, die **nicht** mit PREVYMIS und Ciclosporin **angewendet werden dürfen**, (siehe Liste unter Abschnitt „Wenn Sie PREVYMIS mit Ciclosporin (zur Unterdrückung des Immunsystems) anwenden, dürfen Sie die folgenden Arzneimittel nicht anwenden“).

Informieren Sie auch Ihren Arzt, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden, denn Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Arzneimittel umstellen oder deren Dosis anpassen:

- Alfentanil – zur Behandlung starker Schmerzen
- Fentanyl – zur Behandlung starker Schmerzen
- Chinidin – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus – zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen
- Voriconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Statine wie Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten
- Glibenclamid, Repaglinid – zur Behandlung von erhöhtem Blutzucker
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin – zur Behandlung von Krampfanfällen
- Dabigatran, Warfarin – gerinnungshemmende Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Midazolam – zur Beruhigung
- Amiodaron – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Orale kontrazeptive Steroide – zur Schwangerschaftsverhütung
- Omeprazol, Pantoprazol – zur Behandlung von Magengeschwüren und anderen Magenproblemen
- Nafcillin - zur Behandlung bakterieller Infektionen

- Rifabutin, Rifampicin – zur Behandlung mykobakterieller Infektionen
- Thioridazin – zur Behandlung psychischer Erkrankungen
- Bosentan – zur Behandlung von Lungenhochdruck
- Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Lopinavir, Ritonavir – zur Behandlung einer HIV-Infektion
- Modafinil – zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (*Narkolepsie*)

Sie können Ihren Arzt oder Apotheker um eine Liste von Arzneimitteln bitten, die Wechselwirkungen mit PREVYMIS haben können.

### **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. PREVYMIS wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es in der Schwangerschaft nicht untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob PREVYMIS Ihr ungeborenes Kind schädigt.

### **Stillzeit**

Wenn Sie stillen, oder wenn Sie beabsichtigen, Ihr Kind zu stillen, informieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt. Es wird nicht empfohlen, während der Anwendung von PREVYMIS zu stillen, da nicht bekannt ist, ob PREVYMIS in die Muttermilch übergeht und damit von Ihrem Kind aufgenommen wird.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

PREVYMIS kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen geringfügig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ weiter unten). Einige Patienten berichteten während der Anwendung von PREVYMIS über Erschöpfungsgefühle (*Fatigue*) oder Drehschwindel (*Vertigo*). Wenn Sie solche Anzeichen verspüren, sollten Sie so lange nicht aktiv am Verkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen, bis diese Wirkungen wieder abgeklungen sind.

### **PREVYMIS enthält Natrium**

PREVYMIS enthält Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

Jede 240-mg-Durchstechflasche enthält 23 mg Natrium (Hauptbestandteil von Speisesalz). Dies entspricht 1,15% der für Erwachsene empfohlenen Tageshöchstmenge an Natrium.

Jede 480-mg-Durchstechflasche enthält 46 mg Natrium (Hauptbestandteil von Speisesalz). Dies entspricht 2,30% der für Erwachsene empfohlenen Tageshöchstmenge an Natrium.

### **PREVYMIS enthält Cyclodextrin**

Jede 240-mg-Dosis (12-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 1.800 mg Cyclodextrin.

Jede 480-mg-Dosis (24-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 3.600 mg Cyclodextrin.

Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

## **3. Wie ist PREVYMIS anzuwenden?**

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt 480 mg einmal täglich. Wenn Sie auch Ciclosporin einnehmen, wird Ihr Arzt Ihre Dosis auf 240 mg einmal täglich herabsetzen.

Sie erhalten PREVYMIS als Infusion, wobei das Arzneimittel langsam in eine Vene fließt, was etwa 1 Stunde dauert.

Sie erhalten PREVYMIS einmal täglich.

### **Wenn Sie eine größere Menge von PREVYMIS erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen zu viel von PREVYMIS angewendet wurde, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

### **Wenn Sie den Termin zur Behandlung mit PREVYMIS versäumt haben**

Es ist sehr wichtig, keine Anwendung bzw. Dosis von PREVYMIS auszulassen.

- Wenn Sie den Termin zur Anwendung von PREVYMIS versäumt haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Durchfall
- Übelkeit (*Nausea*)
- Erbrechen

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit) – dabei können folgende Anzeichen auftreten: pfeifendes Atmen (Giemen), Atembeschwerden, Hautausschlag oder Nesselsucht (juckender, nässender Hautausschlag), Juckreiz, Schwellungen
- Appetitverlust
- Veränderung der Geschmackswahrnehmung
- Kopfschmerz
- Schwindel (*Vertigo*)
- Magenschmerzen
- Veränderte Werte in Labortests zur Untersuchung der Leberfunktion (d.h. erhöhte Spiegel von Leberenzymen)
- Muskelkrämpfe
- Hohe Kreatinin-Werte in Bluttests zur Untersuchung der Nierenfunktion
- Erschöpfungsgefühl (*Fatigue*)
- Schwellungen an Händen oder Füßen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist PREVYMIS aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ (Verw. bis; EXP) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen für die Temperatur einzuhalten. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 48 Stunden bei 25 °C und für 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unmittelbar zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Eventuelle Restmengen der Infusionslösung sollten verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Ihren örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was PREVYMIS enthält

Der Wirkstoff ist Letermovir. Jede Durchstechflasche enthält 240 mg oder 480 mg Letermovir. Jeder Milliliter des Konzentrates enthält 20 mg.

Die sonstigen Bestandteile sind: Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin), Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E 524), Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „PREVYMIS enthält Natrium“ und „PREVYMIS enthält Cyclodextrin“.

### Wie PREVYMIS aussieht und Inhalt der Packung

PREVYMIS 240 mg und 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare, farblose Flüssigkeit und kann einige wenige produktbezogene kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthalten.

Die 240 mg und 480 mg Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung sind in klaren Durchstechflaschen aus Glas abgefüllt. Jede Durchstechflasche ist in einen Umkarton verpackt.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### 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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

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

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Hinweise zur Anwendung von PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflaschen sind nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Verwerfen Sie unbenutzte Lösung.

Anwendung unter Verwendung eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon(PES)-Inline-Filters

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann einige wenige produktbezogene kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthalten. Die Anwendung der verdünnten Lösung von PREVYMIS muss immer mit einem sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm PES-Inline-Filter erfolgen, unabhängig davon, ob diese produktbezogenen Partikel in der Durchstechflasche oder in der verdünnten Lösung sichtbar sind.

Zubereitung

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der intravenösen Anwendung verdünnt werden. Die Anweisungen für Zubereitung und Anwendung sind für beide Dosen gleich.

- Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflasche vor der Verdünnung auf Verfärbungen und Partikel. PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung und kann einige wenige produktbezogene kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthalten.
- Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder andere Bestandteile als ein paar kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthält.
- Verwenden Sie PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht mit Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien, die Polyurethan oder den Weichmacher Diethylhexylphthalat (DEHP) enthalten. Materialien, die phthalatfrei sind, sind auch DEHP-frei.
- Schütteln Sie die Durchstechflasche von PREVYMIS nicht.
- Geben Sie den Inhalt einer Einzeldosis-Durchstechflasche (entweder 12 ml für eine 240-mg-Dosis oder 24 ml für eine 480-mg-Dosis) von PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einen mit 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)-Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5%)-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel und mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen. Nicht schütteln.
- Einmal verdünnt, ist die Lösung von PREVYMIS klar und farblos bis gelb. Farbvarianten in diesem Bereich beeinträchtigen die Qualität des Produkts nicht. Die verdünnte Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden, wenn Lösung und



Behälter dies zulassen. Verwerfen Sie die verdünnte Lösung, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder andere Bestandteile, als ein paar kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthält. Wird der Inhalt einer Durchstechflasche in einen 250-ml-Infusionsbeutel gegeben, werden die endgültigen Konzentrationen von Letemovir 0,9 mg/ml (für die 240-mg-Dosis) und 1,8 mg/ml (für die 480-mg-Dosis) betragen.

### Anwendung

- Die verdünnte Lösung muss unter Verwendung eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm PES-Inline-Filters angewendet werden.
- Die verdünnte Lösung darf nicht unter Verwendung eines anderen Filters als eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm PES-Inline-Filters angewendet werden.
- Nur als intravenöse Infusion anwenden. Nicht als intravenöse Druck-Infusion oder Bolus anwenden.
- Nach der Verdünnung geben Sie PREVYMIS als intravenöse Infusion über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter mit einer Gesamtzeit von etwa 60 Minuten. Wenden Sie den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels an.

### Kompatible intravenöse Lösungen und andere Arzneimittel

- PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) oder Glucose 50 mg/ml (5%)-Injektionslösungen kompatibel.
- Kompatible Arzneimittel sind nachstehend aufgelistet.
- Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den nachstehend aufgelisteten Arzneimitteln gemischt werden.
- PREVYMIS darf nicht mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmittelkombinationen mit Ausnahme der nachstehend aufgeführten über denselben intravenösen Zugang (oder dieselbe Kanüle) angewendet werden.

### **Liste der kompatiblen Arzneimittel für die Zubereitung von PREVYMIS und Arzneimitteln\* in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)-Injektionslösung**

- |  |                   |
|--|-------------------|
| • Ampicillin-Natrium                   | • Fluconazol      |
| • Ampicillin-Natrium/Sulbactam-Natrium | • Humanes Insulin |
| • Antithymocytenglobulin               | • Magnesiumsulfat |
| • Caspofungin                          | • Methotrexat     |
| • Daptomycin                           | • Micafungin      |
| • Fentanylcitrat                       |                   |

\*Beachten Sie die jeweilige Fachinformation, um sich über die Kompatibilität bei gleichzeitiger Anwendung zu vergewissern.

### **Liste der kompatiblen Arzneimittel für die Zubereitung von PREVYMIS und Arzneimitteln\* in Glucose 50 mg/ml (5%)-Injektionslösung**

- |                                   |                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| • Amphotericin B (Lipidkomplex) † | • Hydrocortison-Natriumsuccinat |
| • Anidulafungin                   | • Morphinsulfat                 |
| • Cefazolin-Natrium               | • Norepinephrin-Bitartrat       |
| • Ceftarolin                      | • Pantoprazol-Natrium           |
| • Ceftriaxon-Natrium              | • Kaliumchlorid                 |
| • Doripenem                       | • Kaliumphosphat                |
| • Famotidin                       | • Tacrolimus                    |
| • Folsäure                        | • Telavancin                    |
| • Ganciclovir-Natrium             | • Tigecyclin                    |

\*Beachten Sie die jeweilige Fachinformation, um sich über die Kompatibilität bei gleichzeitiger Anwendung zu vergewissern.

†Amphotericin B ist als Lipidkomplex mit PREVYMIS kompatibel. Mit liposomalem Amphotericin B ist PREVYMIS jedoch nicht kompatibel (siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation).

### Kompatible intravenöse Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

PREVYMIS ist kompatibel mit den folgenden intravenösen Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien. Alle nachstehend nicht aufgeführten intravenösen Infusionsbeutel- oder Infusionsset-Materialien dürfen nicht verwendet werden.

#### *Intravenöse Infusionsbeutel-Materialien*

Polyvinylchlorid (PVC), Ethylvinylacetat (EVA) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

#### *Infusionsset-Materialien*

PVC, Polyethylen (PE), Polybutadien (PBD), Silikonkautschuk (SR), Styrol-Butadien-Copolymer (SBC), Styrol-Butadien-Styrol-Copolymer (SBS), Polystyrol (PS)

#### *Weichmacher*

Tris (2-ethylhexyl) trimellitat (TOTM), Butylbenzylphthalat (BBP)

#### *Katheter*

Strahlenundurchlässiges Polyurethan

### Inkompatible Arzneimittel

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist physikalisch inkompatibel mit Amiodaronhydrochlorid, liposomalem Amphotericin B, Aztreonam, Cefepimhydrochlorid, Ciprofloxacin, Ciclosporin, Diltiazemhydrochlorid, Filgrastim, Gentamicinsulfat, Levofloxacin, Linezolid, Lorazepam, Midazolam HCl, Mycophenolatmofetilhydrochlorid, Ondansetron, Palonosetron.

### Inkompatible Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

PREVYMIS ist nicht kompatibel mit intravenösen Infusionssets und -schläuchen, die Diethylhexylphthalat (DEHP)-Weichmacher und Polyurethan enthalten.

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