

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 Letemovir.

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 480 mg Letemovir.

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 und pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) mit einem Gewicht von mindestens 15 kg angewendet.

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg 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 Letermovir 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

Letermovir ist auch als Granulat im Beutel (20 mg und 120 mg) und als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar (240 mg und 480 mg).

Letermovir Tabletten, Granulat im Beutel und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn zwischen oraler und intravenöser Darreichungsform gewechselt wird. Hinweise zur Dosierung finden Sie in der Fachinformation für das Letermovir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

HSCT

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

Eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir, 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 Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 200 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich, die entweder als eine 480-mg-Tablette oder zwei 240-mg-Tabletten genommen werden kann.

Für Patienten, die keine Tabletten schlucken können, finden Sie Informationen zur Dosierung in der Fachinformation von Letermovir Granulat im Beutel.

Dosisanpassung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

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

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

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindesten 15 kg bis unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 240 mg einmal täglich, die als eine 240-mg-Tablette genommen werden kann (siehe auch Abschnitt 5.2).

Für pädiatrische Patienten, die keine Tabletten schlucken können, finden Sie Informationen zur Dosierung in der Fachinformation von Letermovir Granulat im Beutel.

Dosisanpassung bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 15 kg bis unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Wenn orales Letermovir gleichzeitig mit Ciclosporin gegeben wird, sollte die Letermovir-Dosis auf 120 mg einmal täglich reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.5 und 5.2). Für Patienten, die eine Dosis von 120 mg benötigen, finden Sie Informationen zur Dosierung in der Fachinformation von Letermovir Granulat im Beutel.

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir eingeleitet, sollte die nächste Dosis Letermovir auf 120 mg einmal täglich reduziert werden.
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir abgesetzt, sollte die nächste Letermovir-Dosis auf 240 mg einmal täglich erhöht werden.
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von Letermovir erforderlich.

Nierentransplantation

Letermovir sollte am Tag der Transplantation und spätestens 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und bis 200 Tage nach der Transplantation fortgesetzt werden.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich, die entweder als eine 480-mg-Tablette oder zwei 240-mg-Tabletten genommen werden kann.

Für Patienten, die keine Tabletten schlucken können, finden Sie Informationen zur Dosierung in der Fachinformation von Letermovir Granulat im Beutel.

Dosisanpassung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation erhalten haben

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

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

Vergessene Dosis

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine vergessene Dosis von Letermovir nachgeholt werden muss, sobald dies bemerkt wird. Falls dies nicht bemerkt wird, 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 die verordnete Dosis.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine altersgemäße Dosisanpassung von Letermovir 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 von Letermovir erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung wird Letermovir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Letermovir 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 Letermovir bei HSCT-Patienten mit einem Gewicht unter 5 kg sowie bei Patienten mit einer Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Auf Basis einer pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Extrapolation konnte keine Empfehlung zur Dosierung bei Patienten mit Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg gegeben werden.

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, da dazu keine Untersuchungen durchgeführt wurden.

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 Letermovir 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

Letermovir 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 Letermovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem

scheint 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 Letemovir (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, 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 Letemovir mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letemovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von Letemovir und Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg eine einmal tägliche Dosis von 240 mg Letemovir empfohlen (siehe Tabelle 1 sowie Abschnitte 4.2 und 5.2). Wenn orales Letemovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis reduziert werden (siehe 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 Letemovir mit oralem Midazolam (ein CYP3A-Substrat) führt zu 2-bis 3-fach erhöhten Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Anwendung von Letemovir 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 Letemovir 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 Letemovir 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 Letemovir 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 Letemovir 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 Letemovir Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln durchgeführt werden, sollten nach Beendigung der Anwendung von Letemovir 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 mit Erwachsenen, die mit Letemovir durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Wechselwirkungen, die unter Letemovir 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 Letemovir ohne Ciclosporin bei Erwachsenen durchgeführt. Bitte berücksichtigen Sie, dass das Interaktionspotenzial und die klinischen Auswirkungen unterschiedlich sein können, je nachdem, ob Letemovir 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 [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Antibiotika		
Nafcillin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir (P-gp/UGT-Induktion)	Nafcillin kann die Plasmakonzentration von Letemovir verringern. Eine gemeinsame Anwendung von Letemovir und Nafcillin wird nicht empfohlen.
Antimykotika		
Fluconazol (400 mg Einzeldosis)/Letemovir (480 mg Einzeldosis)	↔ Fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ Letemovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interaktion im Steady State nicht untersucht. Erwartet: ↔ Fluconazol ↔ Letemovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Itraconazol (200 mg einmal täglich oral)/Letemovir (480 mg einmal täglich oral)	↔ Itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ Letemovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Posaconazol [‡] (300 mg Einzeldosis)/Letemovir (480 mg täglich)	↔ Posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol [‡] (200 mg zweimal täglich)/Letemovir (480 mg täglich)	↓ Voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 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 Letemovir sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir oder des Immunsuppressivums empfohlen.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Rifabutin wird nicht empfohlen.
Rifampicin		Mehrfachdosen von Rifampicin reduzieren die Plasmakonzentration von Letermovir. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Rifampicin wird nicht empfohlen.
(600 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (480 mg Einzeldosis oral)	↔ Letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 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 _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition)	
(600 mg einmal täglich oral)/Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ Letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 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]) [§] /Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ Letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (P-gp/UGT-Induktion)	
Antipsychotika		
Thioridazin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)	Thioridazin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Thioridazin wird nicht empfohlen.
Endothelinantagonisten		

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

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin [‡] (20 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Statin-bedingte Nebenwirkungen wie Myopathien sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg täglich nicht überschreiten [#] . Obwohl nicht untersucht, wird erwartet, dass bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin das Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin größer ist als bei alleiniger Gabe von Letermovir. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 Letermovir allein nicht empfohlen. Wenn Letermovir 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 Letermovir mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion der Statine erforderlich [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Immunsuppressiva		
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/ Letemovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-Inhibition)	Falls Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von Letemovir bei Erwachsenen auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1), ebenso bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg (siehe Abschnitt 4.2). Wenn orales Letemovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Vollblutkonzentration von Ciclosporin sollte engmaschig überwacht werden, während Letemovir angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/Letemovir (240 mg täglich)	↑ Letemovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-Inhibition)	
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/Letemovir (480 mg täglich)	↔ Mycophenolsäure AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ Letemovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Sirolimus [‡] (2 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A-Inhibition) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte engmaschig überwacht werden, während Letermovir angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] . Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte bei der gemeinsamen Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin bei Beginn und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter Letermovir allein.
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-Inhibition)	Die Vollblutkonzentration von Tacrolimus sollte engmaschig überwacht werden, während Letermovir angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (80 mg zweimal täglich)	↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) Einzeldosis/Letermovir (480 mg täglich)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
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.
Antidiabetika		
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 Letermovir 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 [#] .
Glibenclamid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Glibenclamid (OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)	Letermovir 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 Letermovir, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungsempfehlungen zu beachten.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)		
Carbamazepin, Phenobarbital	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir (P-gp/UGT-Induktion)	Carbamazepin oder Phenobarbital können die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letemovir 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 Letemovir und Phenytoin wird nicht empfohlen.
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Warfarin (CYP2C9-Induktion)	Letemovir kann die Plasmakonzentration von Warfarin reduzieren. Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit Letemovir sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden [#] . Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letemovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Dabigatran (intestinale P-gp-Induktion)	Letemovir 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 Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist Dabigatran kontraindiziert.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Sedativa		
Midazolam (1 mg Einzeldosis intravenös)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	↑ Midazolam intravenös: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17)	Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 [#] . 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.
Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	oral: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (CYP3A-Inhibition)	
Opioidagonisten		
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 [#] (siehe Abschnitt 4.4). Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 Letermovir mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Antiarrhythmika		
Amiodaron	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Amiodaron (hauptsächlich CYP3A-Inhibition und CYP2C8-Inhibition oder -Induktion)	Letemovir 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 Letemovir sollte die Konzentration von Amiodaron regelmäßig kontrolliert werden [#] .
Chinidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Chinidin (CYP3A-Inhibition)	Letemovir kann die Plasmakonzentration von Chinidin erhöhen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte während der Anwendung von Letemovir mit Chinidin erfolgen. Beachten Sie dazu die entsprechende Fachinformation [#] .
Kardiovaskuläre Arzneimittel		
Digoxin [‡] (0,5 mg Einzeldosis)/Letemovir (240 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp-Induktion)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Protonenpumpen-Hemmer		
Omeprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Omeprazol (Induktion von CYP2C19) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letemovir	Letemovir 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: ↔ Letemovir	Letemovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren. Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Psychostimulanzien		
Modafinil	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir (P-gp/UGT-Induktion)	Modafinil kann die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letemovir und Modafinil wird nicht empfohlen.
<p>* Diese Tabelle ist nicht vollständig.</p> <p>[†] ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg</p> <p>↔ = keine klinisch relevante Veränderung</p> <p>[‡] Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letemovir auf das gemeinsam angewendete Arzneimittel.</p> <p>[§] Diese Daten stellen die Wirkung von Rifampicin auf Letemovir 24 Stunden nach Anwendung der finalen Dosis von Rifampicin dar.</p> <p>[#] 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 Letemovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Letemovir in die Muttermilch übertritt. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letemovir 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 Letemovir 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 (siehe Abschnitt 5.3).

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

Letemovir kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Studienteilnehmern wurden während der Behandlung mit

Letermovir 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 Letermovir beruht auf drei klinischen Phase-III-Studien.

HSCT

In der Studie P001 erhielten 565 erwachsene HSCT-Empfänger Letermovir 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 Letermovir-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 Letermovir führten, waren: Übelkeit (1,6%), Erbrechen (0,8%) und abdominaler Schmerz (0,5%).

In der Studie P040 erhielten 218 erwachsene HSCT-Empfänger Letermovir 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 Letermovir überein.

Nierentransplantation

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei erwachsenen Studienteilnehmern beschrieben, die Letermovir 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 Letermovir 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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung von Letermovir bei pädiatrischen Patienten von der Geburt bis zu Patienten unter 18 Jahren basierte auf einer klinischen Phase-2b-Studie (P030). In P030 wurden 63 HSCT-Empfänger bis Woche 14 nach der HSCT mit Letermovir behandelt. Die Altersverteilung war wie folgt: 28 Jugendliche, 14 Kinder im Alter von 7 bis unter 12 Jahren, 13 im Alter von 2 bis unter 7 Jahren und 8 unter 2 Jahren (davon 5 unter 1 Jahr). Die Nebenwirkungen stimmten mit denen überein, die in klinischen Studien mit Letermovir bei Erwachsenen beobachtet wurden.

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 Letermovir beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde, erwachsene Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen Letermovir 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 Letermovir. 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 Letermovir 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_{50} -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_{50} -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_{50} -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 erwachsenen 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 erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern (unabhängig von der Behandlungsgruppe) durchgeführt, bei denen ein Versagen der Prophylaxe auftrat oder welche die Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrachen. 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 erwachsenen Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen eine CMV-Erkrankung auftrat oder welche die Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrachen. Es wurden keine Letermovir-Resistenz-assoziierten Substitutionen über dem validierten Testgrenzwert von 5% festgestellt.

In einer Phase 2b Studie (P030) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL51, UL56 und UL89 an Proben durchgeführt, die von 10 mit Letermovir behandelten pädiatrischen Studienteilnehmern bei einem Besuch zur Beurteilung einer CMV-Infektion entnommen wurden. Bei zwei Studienteilnehmern wurden insgesamt zwei Letermovir-Resistenz-assoziierte Substitutionen festgestellt, die beide auf pUL56 abgebildet sind. Ein Studienteilnehmer hatte die Substitution R369S und der andere hatte die Substitution C325W.

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 randomisierten, mit Einzeldosen durchgeführten, placebo- und verum-kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg, oral) 4-phasischen Crossover-Thorough-QT-Studie an 38 gesunden erwachsenen 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)

Studie 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, placebokontrollierten 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 mediane Alter 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.

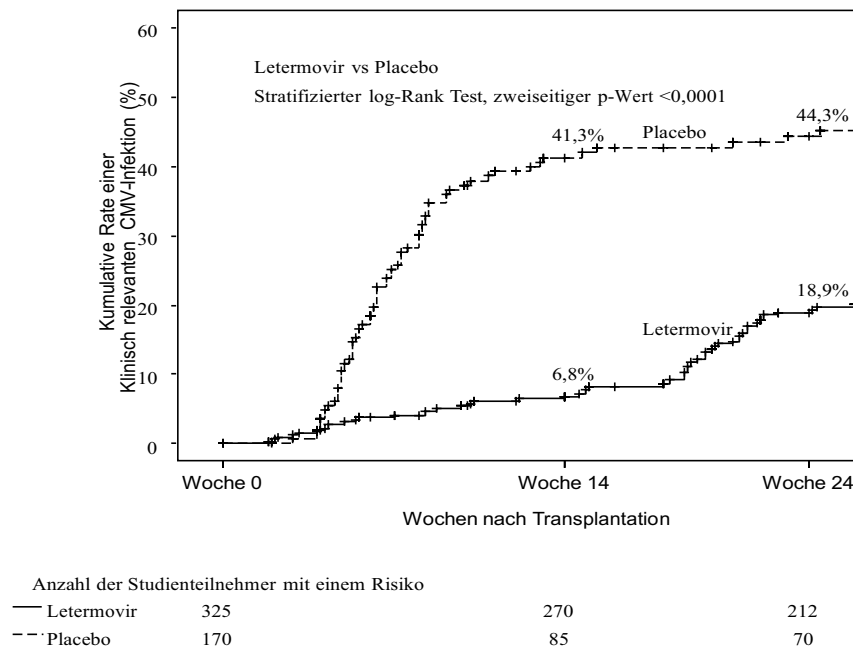
Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, wie in Tabelle 3 dargestellt. Der geschätzte Anwendungsunterschied von -23,5% war statistisch signifikant (einseitiger p-Wert < 0,0001).

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 [†]		
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) [§]		
Unterschied (95% KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-Wert	< 0,0001	
[†] Die Kategorien für ein Prophylaxeversagen schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge. [§] 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 $\leq 0,0249$ verwendet. 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 HSCT vorlagen. N = Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe. n (%) = Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subgruppe. 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 $< 0,0048$.		

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.

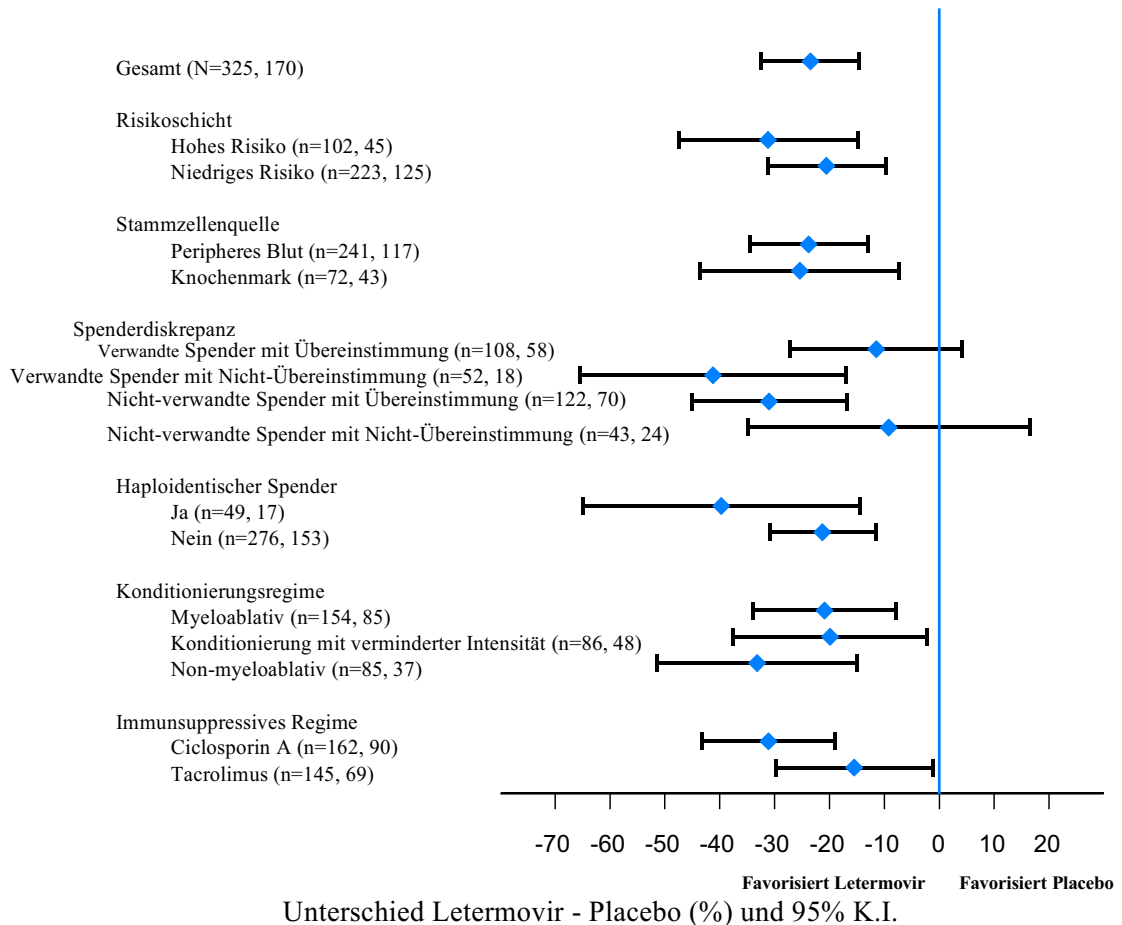
Abbildung 1: P001: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zur Einleitung einer Anti-CMV-PET oder dem Ausbruch einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach Transplantation bei HSCT-Empfängern (FAS-Population)



Zwischen den Letermovir- 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 ≥ 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 entweder als das Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder die Einleitung 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 dargestellt. 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: Ergebnisse zur 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 (%)
Therapieversagen*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinisch signifikante CMV-Infektion bis Woche 28 [†]	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)
Stratum-angepasster Behandlungsunterschied (Letermovir (~ 200 Tage Letermovir)-Placebo (~ 100 Tage Letermovir))[‡]		
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 ≤ 0,0249 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 Letemovir-Prophylaxe als präventive Strategie für CMV-Erkrankungen bei Nierentransplantatempfängern zu bewerten, wurde die Wirksamkeit von Letemovir 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 Letemovir oder Valganciclovir. Letemovir wurde gleichzeitig mit Aciclovir gegeben. Valganciclovir wurde gleichzeitig mit einem Placebo zu Aciclovir gegeben. Die Randomisierung wurde nach der Verwendung oder Nichtverwendung einer hochzytolytischen Anti-Lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion stratifiziert. Die Behandlung mit Letemovir 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 Letemovir 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.

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

Tabelle 5: Studie P002: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Nierentransplantatempfängern (OF-Ansatz, FAS-Population)

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

* 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

Studie P030: Pädiatrische Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Um die Letermovir Prophylaxe als präventive Strategie gegen CMV-Infektionen oder -Erkrankungen bei pädiatrischen Transplantatempfängern zu bewerten, wurde die Wirksamkeit von Letermovir in einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase 2b Studie (P030) bei pädiatrischen Empfängern einer allogenen HSCT untersucht. Das Studienmedikament wurde nach der HSCT (Tag 0–28 nach der HSCT) begonnen und bis Woche 14 nach der HSCT fortgesetzt. Das Studienmedikament wurde entweder oral oder intravenös gegeben; die Dosis von Letermovir richtete sich nach Alter, Körpergewicht und Darreichungsform.

Von den 63 behandelten Studienteilnehmern waren 8 Teilnehmer 0 bis unter 2 Jahre alt, 27 waren 2 bis unter 12 Jahre alt und 28 waren 12 bis unter 18 Jahre alt. Zu Studienbeginn erhielten 87 % der Studienteilnehmer eine myeloablative Therapie, 67 % erhielten Ciclosporin und 27 % erhielten Tacrolimus. Die häufigsten primären Gründe für eine Transplantation in der gesamten Studienpopulation waren akute myeloische Leukämie (18 %) und aplastische Anämie (10 %), sowie eine kombinierte Immunschwäche (37,5 %) und familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (25,0 %) bei Kindern unter 2 Jahren.

Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt

Die Wirksamkeitsendpunkte von P030 waren sekundär und umfassten die Inzidenz klinisch signifikanter CMV-Infektionen bis Woche 14 nach HSCT und bis Woche 24 nach HSCT. Eine klinisch signifikante CMV-Infektion wurde als das Auftreten entweder einer CMV-Endorganerkrankung oder die Einleitung einer Anti-CMV-PET basierend auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Studienteilnehmer definiert. Die Inzidenz klinisch signifikanter CMV-Infektionen betrug bis Woche 14 nach HSCT 7,1 % bzw. bis Woche 24 nach HSCT 10,7 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Letermovir wurde nach oraler und intravenöser Gabe bei gesunden erwachsenen 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 erwachsenen HSCT-Empfängern (siehe Tabelle 6) und bei pädiatrischen HSCT-Empfängern (siehe Tabellen 8 und 9), sowie nach oraler Anwendung bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern (siehe Tabelle 7) charakterisiert.

Gesunde erwachsene 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 Letemovir einmal täglich.

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

Erwachsene HSCT-Empfänger

Die AUC von Letemovir 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: Letemovir AUC (ng•h/ml)-Werte bei erwachsenen 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	

Erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten

Die AUC von Letemovir wurde unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen (PK)-Analysen 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: Letemovir-AUC-Werte (ng•h/ml) bei erwachsenen 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 Letemovir wurde nach intravenöser Anwendung bei Nierentransplantatempfängern nicht untersucht. Die prognostizierte AUC nach intravenöser Anwendung ähnelt der vom Modell vorhergesagten AUC nach intravenöser Anwendung bei HSCT-Empfängern (siehe Tabelle 6).	

Resorption

Letemovir wurde bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern 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 erwachsenen HSCT-Empfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letemovir bei oraler Gabe von 480 mg Letemovir einmal täglich ohne Ciclosporin auf etwa 35% geschätzt. Die inter-individuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit wurde auf etwa 37% geschätzt. Bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letemovir bei einmal täglicher oraler Gabe von 480 mg Letemovir ohne Ciclosporin auf etwa 60% geschätzt.

Wirkung von Ciclosporin

Bei erwachsenen 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 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg 240 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2). Wenn orales Letermovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Nahrung

Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern hatte die orale Einnahme einer 480 mg Letermovir Tablette 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-Tabletten können oral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, wie es in den klinischen Studien gehandhabt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern führte die orale Einnahme einer 240-mg-Einzeldosis von Letermovir Granulat mit weicher Nahrung (Pudding oder Apfelmus) zu einer Erhöhung von etwa 13 % und 20 % der Gesamtexposition (AUC) und von etwa 25 % und 33 % der Spitzenkonzentration (C_{max}) von Letermovir. Letermovir Granulat kann mit weicher Nahrung gegeben werden, so wie es in der pädiatrischen Studie gehandhabt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen bei erwachsenen 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 erwachsenen 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 Letemovir nach intravenöser Anwendung von 480 mg bei erwachsenen 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 Letemovir wurden 93,3% der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Letemovir 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 Letemovir war vernachlässigbar (< 2% der Dosis).

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die AUC von ungebundenem Letemovir war bei erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letemovir-Exposition bei erwachsenen 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 Letemovir zu rechnen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Klinische Studie bei einer Population mit Nierenfunktionsstörung

Die AUC von ungebundenem Letemovir war bei erwachsenen Studienteilnehmern mit moderater (eGFR von 31,0 bis 56,8 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung etwa 115% und mit schwerer (eGFR von 11,9 bis 28,1 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung etwa 81% höher als bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letemovir-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)

Unter Verwendung einer populationsbasierten pharmakokinetischen Analyse war die AUC von Letemovir bei erwachsenen 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 erwachsenen 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 Letemovir bei gesunden erwachsenen 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 erwachsenen Empfängern von Nierentransplantaten (Studie P002) wird geschätzt, dass die AUC von Letemovir 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 bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern wird die AUC von Letemovir 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 erwachsenen Frauen und Männern bezüglich Letemovir keine pharmakokinetischen Unterschiede.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die AUC von Letemovir bei pädiatrischen HSCT-Empfängern wurde mithilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse unter Verwendung der beobachteten PK-Daten aus Studie P030 geschätzt (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9). Die Expositionen für pädiatrische HSCT-Empfänger in allen Körpergewichtsbereichen liegen im Bereich der Expositionen, die bei den HSCT-Referenzexpositionen für Erwachsene erreicht werden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 8: Letemovir-AUC-Werte (ng·h/ml) nach oraler Einnahme bei pädiatrischen HSCT-Empfängern

Körpergewicht	Orale Dosis, ohne Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*	Orale Dosis, mit Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*
Ab 30 kg	480 mg	39 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg bis unter 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg bis unter 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg bis unter 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)
* Mediane und 90 %-Vorhersageintervalle basieren auf Simulationen unter Verwendung des pädiatrischen HSCT-Populations-PK-Modells mit interindividueller Variabilität.				

Tabelle 9: Letemovir-AUC-Werte (ng·h/ml) nach intravenöser Gabe bei pädiatrischen HSCT-Empfängern

Körpergewicht	i.v. Dosis, ohne Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*	i.v. Dosis, mit Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*
Ab 30 kg	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg bis unter 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg bis unter 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg bis unter 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)
* Mediane und 90 %-Vorhersageintervalle basieren auf Simulationen unter Verwendung des pädiatrischen HSCT-Populations-PK-Modells mit interindividueller Variabilität.				

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Eine irreversible testikuläre Toxizität wurde nur bei Ratten bei systemischer Exposition (AUC) beobachtet, die einer ≥ 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.

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 ≥ 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
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (nur in 480-mg-Filtabletten) (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

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 <https://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.

Dieses Arzneimittel enthält 1 800 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 240-mg-Durchstechflasche.

Dieses Arzneimittel enthält 3 600 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 480-mg-Durchstechflasche.

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 und pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) mit einem Gewicht von mindestens 5 kg angewendet.

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg 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 Letermovir 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

Letermovir ist auch für die orale Anwendung (240-mg- und 480-mg-Filmtabletten und 20 mg und 120 mg Granulat im Beutel) erhältlich.

Letermovir Tabletten, Granulat im Beutel und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn zwischen oraler und intravenöser Darreichungsform gewechselt wird. Hinweise zur Dosierung finden Sie in der Fachinformation für die Letermovir Filmtabletten oder das Letermovir Granulat im Beutel.

HSCT

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

Eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir, 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 Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 200 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich.

Dosisanpassung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

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

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

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlenen Dosen von Letermovir für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe auch Abschnitt 5.2). Letermovir sollte einmal täglich gegeben werden.

Dosisanpassung bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Wenn intravenöses Letermovir gleichzeitig mit Ciclosporin gegeben wird, ist keine Anpassung der Letermovir-Dosis erforderlich, wie in Tabelle 1 dargestellt (siehe auch Abschnitte 4.5 und 5.2).

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Letermovir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ohne oder mit Ciclosporin bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg

Körpergewicht	Intravenöse Tagesdosis mit oder ohne Ciclosporin
15 kg bis unter 30 kg	120 mg
7,5 kg bis unter 15 kg	60 mg
5 kg bis unter 7,5 kg	40 mg

Nierentransplantation

Letermovir sollte am Tag der Transplantation und spätestens 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und bis 200 Tage nach der Transplantation fortgesetzt werden.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich.

Dosisanpassung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation erhalten haben

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

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir eingeleitet, sollte die nächste Dosis von Letermovir auf 240 mg einmal täglich reduziert werden.
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir abgesetzt, sollte die nächste Dosis von Letermovir auf 480 mg einmal täglich erhöht werden.
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von Letermovir 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 Letermovir 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 von Letermovir erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung wird Letermovir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Letermovir 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-

Clearance unter 50 ml/min) oder bei kleinen Kindern (unter 2 Jahren), die PREVYMIS erhalten, könnte eine Kumulation von Hydroxypropylbetadex auftreten. Die Serum-Kreatinin-Spiegel sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Wenn möglich sollte eine intravenöse Anwendung nicht länger als 4 Wochen dauern.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir bei HSCT-Patienten mit einem Gewicht unter 5 kg sowie von Patienten mit einer Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Auf Basis einer pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Extrapolation konnte keine Empfehlung zur Dosierung bei Patienten mit Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg gegeben werden.

Art der Anwendung

Nur zum intravenösen Gebrauch.

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

Letermovir 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.

Letermovir darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Nach der Verdünnung sollte Letermovir 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 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 Letermovir 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 2 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

Letermovir 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 2).

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/-kochsalzarter) 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/-kochsalzarmer) Diät.

Cyclodextrin

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 40-mg-Dosis.
Dieses Arzneimittel enthält 450 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 60-mg-Dosis.
Dieses Arzneimittel enthält 900 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 120-mg-Dosis.
Dieses Arzneimittel enthält 1 800 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 240-mg-Dosis.
Dieses Arzneimittel enthält 3 600 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 480-mg-Dosis.

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 2).

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 Letermovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint Letermovir 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 Letermovir (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 Letermovir führen kann (siehe Tabelle 2).

- Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, 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 Letermovir (aufgrund von OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition), gefolgt von einer klinisch relevanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Letermovir (aufgrund der Induktion von P-gp/UGT) bei kontinuierlicher Anwendung von Rifampicin (siehe Tabelle 2).

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

Inhibitoren von OATP1B1 oder 3

Die gemeinsame Anwendung von Letermovir mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letermovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir und Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg eine einmal tägliche Dosis von

240 mg Letemovir empfohlen (siehe Tabelle 2 sowie Abschnitte 4.2 und 5.2). Wenn intravenöses Letemovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Tabelle 2 und 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 Miconazol 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 Letemovir mit oralem Midazolam (ein CYP3A-Substrat) führt zu 2- bis 3-fach erhöhten Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Anwendung von Letemovir 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 2). 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 Letemovir 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 2). 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 Letemovir 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 Letemovir 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 2).

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 2). 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 Letemovir kann die Plasmakonzentrationen gemeinsam angewendeter 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 Letemovir Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln durchgeführt werden, sollten nach Beendigung der Anwendung von Letemovir die Dosen wieder neu angepasst werden. Eine Dosisanpassung kann auch bei einem Wechsel der Art der Anwendung oder des Immunsuppressivums erforderlich sein.

Tabelle 2 enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Die aufgeführten Wechselwirkungen basieren auf Studien mit Erwachsenen, die mit Letemovir durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Wechselwirkungen, die unter Letemovir auftreten können (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.1 und 5.2).

Tabelle 2: 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 bei Erwachsenen 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 [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Antibiotika		
Nafcillin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)	Nafcillin kann die Plasmakonzentration von Letermovir verringern. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Nafcillin wird nicht empfohlen.
Antimykotika		
Fluconazol (400 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg Einzeldosis)	↔ Fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ Letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 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 _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ Letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Posaconazol [‡] (300 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol [‡] (200 mg zweimal täglich)/Letermovir (480 mg täglich)	↓ Voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 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.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Rifabutin wird nicht empfohlen.
Rifampicin		Mehrfachdosen von Rifampicin reduzieren die Plasmakonzentration von Letermovir. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Rifampicin wird nicht empfohlen.
(600 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (480 mg Einzeldosis oral)	↔ Letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 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 _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition)	
(600 mg einmal täglich oral)/ Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ Letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 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]) [§] / Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ Letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (P-gp/UGT-Induktion)	
Antipsychotika		
Thioridazin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)	Thioridazin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Thioridazin wird nicht empfohlen.
Endothelinantagonisten		

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

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin [‡] (20 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Statin-bedingte Nebenwirkungen wie Myopathien sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg täglich nicht überschreiten [#] . Obwohl nicht untersucht, wird erwartet, dass bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin das Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin größer ist als bei alleiniger Gabe von Letermovir. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 Letermovir allein nicht empfohlen. Wenn Letermovir 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 Letermovir mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion der Statine erforderlich [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Immunsuppressiva		
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/ Letemovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-Inhibition)	Falls Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von Letemovir bei Erwachsenen auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1), ebenso bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht über 30 kg (siehe Abschnitt 4.2). Wenn intravenöses Letemovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Die Vollblutkonzentration von Ciclosporin sollte engmaschig überwacht werden, während Letemovir angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/Letemovir (240 mg täglich)	↑ Letemovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-Inhibition)	
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/Letemovir (480 mg täglich)	↔ Mycophenolsäure AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ Letemovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Sirolimus [‡] (2 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A-Inhibition) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte engmaschig überwacht werden, während Letermovir angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] . Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte bei der gemeinsamen Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin bei Beginn und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter Letermovir allein.
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-Inhibition)	Die Vollblutkonzentration von Tacrolimus sollte engmaschig überwacht werden, während Letermovir angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (80 mg zweimal täglich)	↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) Einzeldosis/Letermovir (480 mg täglich)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
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.
Antidiabetika		
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 Letermovir 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 [#] .
Glibenclamid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Glibenclamid (OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)	Letermovir 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 Letermovir, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungsempfehlungen zu beachten.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)		
Carbamazepin, Phenobarbital	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir (P-gp/UGT-Induktion)	Carbamazepin oder Phenobarbital können die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letemovir 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 Letemovir und Phenytoin wird nicht empfohlen.
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Warfarin (CYP2C9-Induktion)	Letemovir kann die Plasmakonzentration von Warfarin reduzieren. Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit Letemovir sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden [#] . Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letemovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Dabigatran (intestinale P-gp-Induktion)	Letemovir 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 Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist Dabigatran kontraindiziert.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Sedativa		
Midazolam (1 mg Einzeldosis intravenös)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	↑ Midazolam intravenös: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17)	Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 [#] . 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.
Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	oral: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (CYP3A-Inhibition)	
Opioidagonisten		
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 [#] (siehe Abschnitt 4.4). Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 Letermovir mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Antiarrhythmika		
Amiodaron	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Amiodaron</p> <p>(hauptsächlich CYP3A-Inhibition und CYP2C8-Inhibition oder -Induktion)</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen.</p> <p>Bei gemeinsamer Anwendung wird eine regelmäßige Überwachung von mit Amiodaron assoziierten Nebenwirkungen empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von Amiodaron mit Letemovir sollte die Konzentration von Amiodaron regelmäßig kontrolliert werden[#].</p>
Chinidin	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Chinidin</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentration von Chinidin erhöhen.</p> <p>Eine engmaschige klinische Überwachung sollte während der Anwendung von Letemovir mit Chinidin erfolgen. Beachten Sie dazu die entsprechende Fachinformation[#].</p>
Kardiovaskuläre Arzneimittel		
Digoxin [‡] (0,5 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg zweimal täglich)	<p>↔ Digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C_{max} 0,75 (0,63; 0,89)</p> <p>(P-gp-Induktion)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Protonenpumpen-Hemmer		
Omeprazol	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Omeprazol</p> <p>(Induktion von CYP2C19)</p> <p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren.</p> <p>Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.</p>
Pantoprazol	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Pantoprazol</p> <p>(vermutlich aufgrund der Induktion von CYP2C19)</p> <p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren.</p> <p>Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.</p>

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Psychostimulanzien		
Modafinil	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir (P-gp/UGT-Induktion)	Modafinil kann die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letemovir und Modafinil wird nicht empfohlen.
<p>* Diese Tabelle ist nicht vollständig.</p> <p>[†] ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg</p> <p>↔ = keine klinisch relevante Veränderung</p> <p>[‡] Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letemovir auf das gemeinsam angewendete Arzneimittel.</p> <p>[§] Diese Daten stellen die Wirkung von Rifampicin auf Letemovir 24 Stunden nach Anwendung der finalen Dosis von Rifampicin dar.</p> <p>[#] 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 Letemovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Letemovir in die Muttermilch übertritt. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letemovir 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 Letemovir 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 (siehe Abschnitt 5.3).

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

Letemovir kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Studienteilnehmern wurden während der Behandlung mit

Letermovir 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 Letermovir beruht auf drei klinischen Phase-III-Studien.

HSCT

In der Studie P001 erhielten 565 erwachsene HSCT-Empfänger Letermovir 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 Letermovir-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 Letermovir führten, waren Übelkeit (1,6%), Erbrechen (0,8%) und abdominaler Schmerz (0,5%).

In der Studie P040 erhielten 218 erwachsene HSCT-Empfänger Letermovir 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 Letermovir überein.

Nierentransplantation

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei erwachsenen Studienteilnehmern beschrieben, die Letermovir 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 3: Unter Letermovir 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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung von Letermovir bei pädiatrischen Patienten von der Geburt bis zu Patienten unter 18 Jahren basierte auf einer klinischen Phase 2b Studie (P030). In P030 wurden 63 HSCT-Empfänger bis Woche 14 nach der HSCT mit Letermovir behandelt. Die Altersverteilung war wie folgt: 28 Jugendliche, 14 Kinder im Alter von 7 bis unter 12 Jahren, 13 im Alter von 2 bis unter 7 Jahren und 8 unter 2 Jahren (davon 5 unter 1 Jahr). Die Nebenwirkungen stimmten mit denen überein, die in klinischen Studien mit Letermovir bei Erwachsenen beobachtet wurden.

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 Letermovir beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde erwachsene Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen Letermovir 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 Letermovir. 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 Letermovir 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 EC₅₀-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. EC₅₀-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 EC₅₀-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 erwachsenen 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 erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern (unabhängig von der Behandlungsgruppe) durchgeführt, bei denen ein Versagen der Prophylaxe auftrat oder welche die Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrachen. 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 erwachsenen Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen eine CMV-Erkrankung auftrat oder welche die Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrachen. Es wurden keine Letermovir-Resistenz-assoziierten Substitutionen über dem validierten Testgrenzwert von 5% festgestellt.

In einer Phase 2b Studie (P030) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL51, UL56 und UL89 an Proben durchgeführt, die von 10 mit Letermovir behandelten pädiatrischen Studienteilnehmern bei einem Besuch zur Beurteilung einer CMV-Infektion entnommen wurden. Bei zwei Studienteilnehmern wurden insgesamt zwei Letermovir-Resistenz-assoziierte Substitutionen festgestellt, die beide auf pUL56 abgebildet sind. Ein Studienteilnehmer hatte die Substitution R369S und der andere hatte die Substitution C325W.

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 randomisierten, mit Einzeldosen durchgeführten, placebo- und verum-kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg, oral) 4-phasischen Crossover-Thorough-QT-Studie an 38 gesunden erwachsenen 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, placebokontrollierten 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 mediane Alter 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.

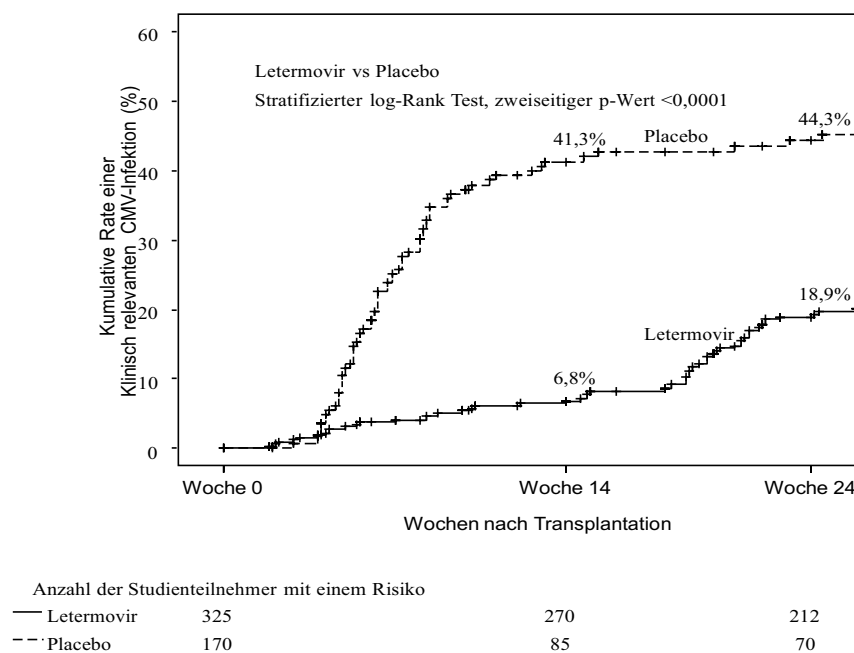
Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, wie in Tabelle 4 dargestellt. Der geschätzte Anwendungsunterschied von -23,5% war statistisch signifikant (einseitiger p-Wert < 0,0001).

Tabelle 4: 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 [†]		
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) [§]		
Unterschied (95% KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-Wert	< 0,0001	
[†] Die Kategorien für ein Prophylaxeversagen schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge. [§] 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 $\leq 0,0249$ verwendet. 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 HSCT vorlagen. N = Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe. n (%) = Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subgruppe. 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 $< 0,0048$.		

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.

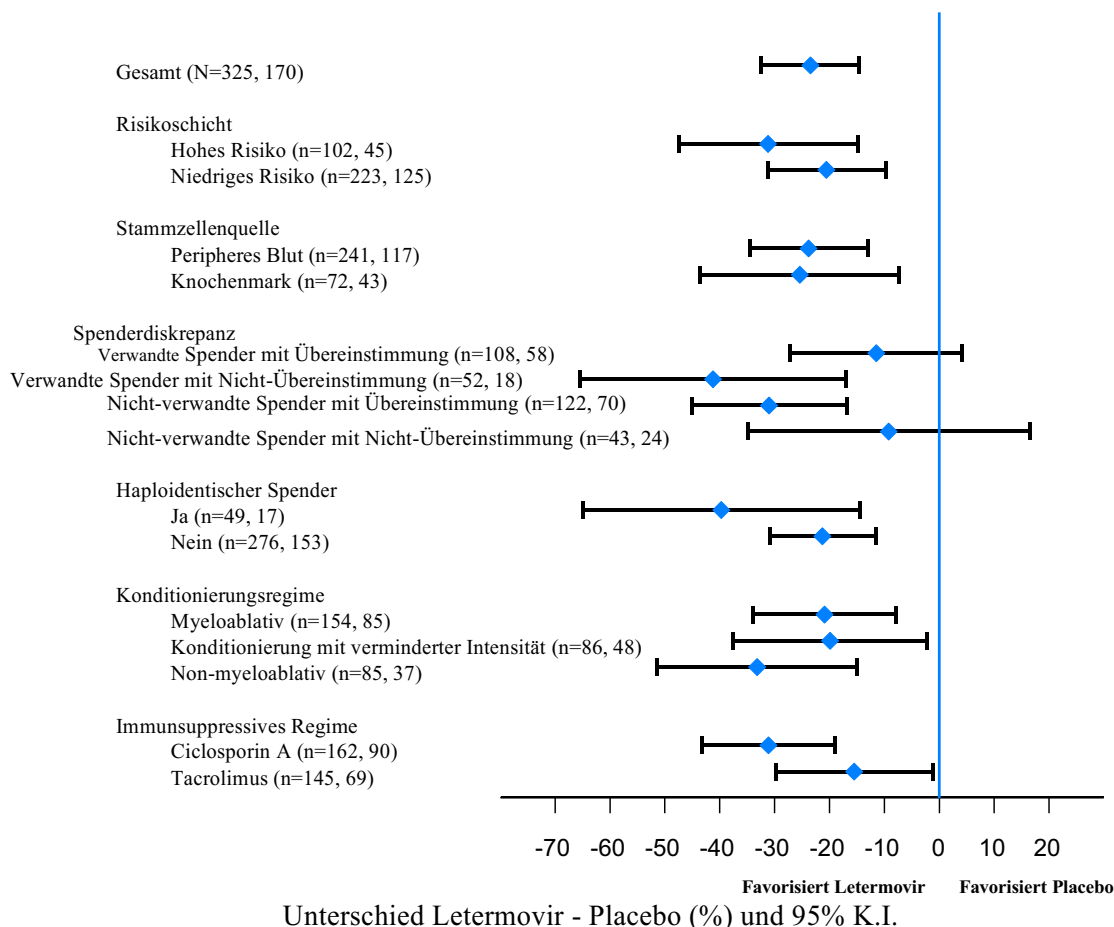
Abbildung 1: P001: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zur Einleitung einer Anti-CMV-PET oder dem Ausbruch einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach Transplantation bei HSCT-Empfängern (FAS-Population)



Zwischen den Letermovir - 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 Letermovir-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 Letermovir-Prophylaxe ~ 100 Tage nach der HSCT abgeschlossen hatten, wurden randomisiert (2:1) und erhielten ab Woche 14 bis Woche 28 nach der HSCT Letermovir 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 Letermovir 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 ≥ 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 entweder als das Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder die Einleitung 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 5 dargestellt. 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 5: Studie P040: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern mit einem Risiko für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung (OF-Ansatz, FAS-Population)

Für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung (GT-Ansatz, FAS-Population)		
Parameter	Letermovir (~ 200 Tage Letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~ 100 Tage Letermovir) (N=74) n (%)
Therapieversagen*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinisch signifikante CMV-Infektion bis Woche 28 [†]	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)
Stratum-angepasster Behandlungsunterschied (Letermovir (~ 200 Tage Letermovir)-Placebo (~ 100 Tage Letermovir))[‡]		
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 ≤ 0,0249 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 Letemovir-Prophylaxe als präventive Strategie für CMV-Erkrankungen bei Nierentransplantatempfängern zu bewerten, wurde die Wirksamkeit von Letemovir 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 Letemovir oder Valganciclovir. Letemovir wurde gleichzeitig mit Aciclovir gegeben. Valganciclovir wurde gleichzeitig mit einem Placebo zu Aciclovir gegeben. Die Randomisierung wurde nach der Verwendung oder Nichtverwendung einer hoch-zytolytischen Anti-Lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion stratifiziert. Die Behandlung mit Letemovir 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 Letemovir 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.

Letemovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine Nichtunterlegenheit gegenüber Valganciclovir, wie in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Studie P002: Ergebnisse zur Wirksamkeit 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) [†]		
Unterschied (95% KI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	
* 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 Letemovir 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 Letemovir-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

Studie P030: Pädiatrische Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Um die Letemovir Prophylaxe als präventive Strategie gegen CMV-Infektionen oder -Erkrankungen bei pädiatrischen Transplantatempfängern zu bewerten, wurde die Wirksamkeit von Letemovir in einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase 2b Studie (P030) bei pädiatrischen Empfängern einer allogenen HSCT untersucht. Das Studienmedikament wurde nach der HSCT (Tag 0–28 nach der HSCT) begonnen und bis Woche 14 nach der HSCT fortgesetzt. Das Studienmedikament wurde entweder oral oder intravenös gegeben; die Dosis von Letemovir richtete sich nach Alter, Körpergewicht und Darreichungsform.

Von den 63 behandelten Studienteilnehmern waren 8 Teilnehmer 0 bis unter 2 Jahre alt, 27 waren 2 bis unter 12 Jahre alt und 28 waren 12 bis unter 18 Jahre alt. Zu Studienbeginn erhielten 87 % der Studienteilnehmer eine myeloablative Therapie, 67 % erhielten Ciclosporin und 27 % erhielten Tacrolimus. Die häufigsten primären Gründe für eine Transplantation in der gesamten Studienpopulation waren akute myeloische Leukämie (18 %) und aplastische Anämie (10 %), sowie eine kombinierte Immunschwäche (37,5 %) und familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (25,0 %) bei Kindern unter 2 Jahren.

Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt

Die Wirksamkeitsendpunkte von P030 waren sekundär und umfassten die Inzidenz klinisch signifikanter CMV-Infektionen bis Woche 14 nach HSCT und bis Woche 24 nach HSCT. Eine klinisch signifikante CMV-Infektion wurde als das Auftreten entweder einer CMV-Endorganerkrankung oder die Einleitung einer Anti-CMV-PET basierend auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Studienteilnehmer definiert. Die Inzidenz klinisch signifikanter CMV-Infektionen betrug bis Woche 14 nach HSCT 7,1 % bzw. bis Woche 24 nach HSCT 10,7 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Letemovir wurde nach oraler und intravenöser Gabe bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern untersucht. Die Letemovir-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 Letemovir wurde auch nach oraler und intravenöser Anwendung bei erwachsenen HSCT-Empfängern (siehe Tabelle 7) und bei pädiatrischen HSCT-Empfängern (siehe Tabellen 9 und 10) sowie nach oraler Anwendung bei Nierentransplantatempfängern (siehe Tabelle 8) charakterisiert.

Gesunde erwachsene 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 Letemovir einmal täglich.

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

Erwachsene HSCT-Empfänger

Die AUC von Letemovir wurde unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen (PK)-Analysen mittels Phase-III-Daten der Studie P001 geschätzt (siehe Tabelle 7). 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 7: Letemovir AUC (ng•h/ml)-Werte bei erwachsenen 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	

Erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten

Die AUC von Letemovir wurde unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen (PK)-Analysen mittels Phase-III-Daten der Studie P002 geschätzt (siehe Tabelle 8). Die Wirksamkeit war über den Bereich der in der Studie P002 beobachteten Expositionen hinweg konsistent.

Tabelle 8: Letemovir-AUC-Werte (ng•h/ml) bei erwachsenen 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 Letemovir wurde nach intravenöser Anwendung bei Nierentransplantatempfängern nicht untersucht. Die prognostizierte AUC nach intravenöser Anwendung ähnelt der vom Modell vorhergesagten AUC nach intravenöser Anwendung bei HSCT-Empfängern (siehe Tabelle 7).	

Resorption

Letemovir wurde bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern 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 erwachsenen HSCT-Empfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letemovir bei oraler Gabe von 480 mg Letemovir einmal täglich ohne Ciclosporin auf etwa 35% geschätzt. Die inter-individuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit wurde auf etwa 37% geschätzt. Bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letemovir bei einmal täglicher oraler Gabe von 480 mg Letemovir ohne Ciclosporin auf etwa 60% geschätzt.

Wirkung von Ciclosporin

Bei erwachsenen HSCT-Empfängern erhöhte die gemeinsame Anwendung mit Ciclosporin die Plasmakonzentrationen von Letemovir 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 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg 240 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2). Wenn intravenöses Letermovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Nahrung

Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern hatte die orale Einnahme einer 480 mg Letermovir Tablette 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-Tabletten können oral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, wie es in den klinischen Studien gehandhabt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern führte die orale Einnahme einer 240-mg-Einzeldosis von Letermovir Granulat mit weicher Nahrung (Pudding oder Apfelmus) zu einer Erhöhung von etwa 13 % und 20 % der Gesamtexposition (AUC) und von etwa 25 % und 33 % der Spitzenkonzentration (C_{max}) von Letermovir. Letermovir Granulat kann mit weicher Nahrung gegeben werden, so wie es in der pädiatrischen Studie gehandhabt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen bei erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern beträgt die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit von Letermovir etwa 12 Stunden bei intravenöser Gabe von 480 mg Letermovir. Die Haupteeliminationswege 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 erwachsenen 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 erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition bei erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern mit moderater (eGFR von 31,0 bis 56,8 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung etwa 115% und mit schwerer (eGFR von 11,9 bis 28,1 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung etwa 81% höher als bei gesunden erwachsenen 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)

Unter Verwendung einer populationsbasierten pharmakokinetischen Analyse war die AUC von Letermovir bei erwachsenen 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 erwachsenen 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 erwachsenen 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 erwachsenen 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 bei gesunden erwachsenen 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 erwachsenen 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 Letemovir. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die AUC von Letemovir bei pädiatrischen HSCT-Empfängern wurde mithilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse unter Verwendung der beobachteten PK-Daten aus Studie P030 geschätzt (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10). Die Expositionen für pädiatrische HSCT-Empfänger in allen Körpergewichtsbereichen liegen im Bereich der Expositionen, die bei den HSCT-Referenzexpositionen für Erwachsene erreicht werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 9: Letemovir-AUC-Werte (ng·h/ml) nach oraler Einnahme bei pädiatrischen HSCT-Empfängern

Körpergewicht	Orale Dosis, ohne Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*	Orale Dosis, mit Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*
Ab 30 kg	480 mg	39 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg bis unter 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg bis unter 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg bis unter 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)
* Mediane und 90 %-Vorhersageintervalle basieren auf Simulationen unter Verwendung des pädiatrischen HSCT-Populations-PK-Modells mit interindividueller Variabilität.				

Tabelle 10: Letemovir-AUC-Werte (ng·h/ml) nach intravenöser Gabe bei pädiatrischen HSCT-Empfängern

Körpergewicht	i.v. Dosis, ohne Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*	i.v. Dosis, mit Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*
Ab 30 kg	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg bis unter 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg bis unter 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg bis unter 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)
* Mediane und 90 %-Vorhersageintervalle basieren auf Simulationen unter Verwendung des pädiatrischen HSCT-Populations-PK-Modells mit interindividueller Variabilität.				

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Eine irreversible testikuläre Toxizität wurde nur bei Ratten bei systemischer Exposition (AUC) beobachtet, die einer ≥ 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.

Die parenterale Gabe von Hydroxypropylbetadex mit $\geq 2\,000$ mg/kg war bei zahlreichen Tierarten mit einem Hörverlust aufgrund einer Schädigung des Innenohrs verbunden. Im Vergleich dazu war die maximale Dosis von Hydroxypropylbetadex (120 mg/kg) bei intravenöser Gabe von PREVYMIS mit der beim Menschen maximal empfohlenen Dosis (MRHD) (von 120 mg/kg) in keiner Tierstudie mit Hörverlust verbunden. Der Wirkstoff Letermovir ist nicht dafür bekannt, mit Ototoxizität verbunden zu sein.

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 Hamsterovalzellen 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 ≥ 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

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.

Für die **480-mg- oder die 240-mg-Dosis**, 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. Wenn eine Durchstechflasche in einen 250-ml-Beutel mit intravenösem Verdünnungsmittel gegeben wird, liegen die endgültigen Konzentrationsbereiche von Letemovir bei 0,9 mg/ml (für eine 240-mg-Dosis) und 1,8 mg/ml (für eine 480-mg-Dosis).

Für die **120-mg- oder 60-mg-Dosis** bereiten Sie PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß Tabelle 11 unten in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5 % Glucose zu und mischen Sie die verdünnte Lösung durch sanftes Schwenken. Nicht schütteln.

Für die **40-mg-Dosis** bereiten Sie PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß Tabelle 12 unten entweder in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion oder 5 % Glucose vor und mischen Sie die verdünnte Lösung durch sanftes Schwenken. Nicht schütteln.

Tabelle 11: Zubereitung der intravenösen PREVYMIS-Lösung für Dosen von 120 mg oder 60 mg

Intravenöse Dosis	Volumen von 20 mg/ml PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Finale Infusionsvolumen	Finale Konzentration von Letemovir
120 mg	6 ml von 20 mg/ml	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml von 20 mg/ml	50 ml	1,2 mg/ml

Tabelle 12: Zubereitung der intravenösen PREVYMIS-Lösung für Dosen von 40 mg

Intravenöse Dosis	Volumen von 2 mg/ml PREVYMIS Lösung (1:10)*	Finale Infusionsvolumen	Finale Konzentration von Letemovir
40 mg	20 ml von 2 mg/ml	20 ml	2 mg/ml
* Um eine 2 mg/ml PREVYMIS Lösung herzustellen, fügen Sie 5 ml 20 mg/ml PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aus der Durchstechflasche zu 45 ml Verdünnungsmittel (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose) hinzu und mischen vorsichtig.			

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.

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 | • Fluconazol |
| • Ampicillin-Natrium/Sulbactam-Natrium | • Humanes Insulin |
| • Antithymocytenoglobulin | • 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 Arzneimittel* 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).

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 <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

PREVYMIS 20 mg Granulat im Beutel
PREVYMIS 120 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PREVYMIS 20 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 20 mg Letermovir.

PREVYMIS 120 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 120 mg Letermovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder 20-mg-Beutel enthält 1,7 mg Lactose (als Monohydrat).
Jeder 120-mg-Beutel enthält 9,9 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat im Beutel (Granulat)

Beiges Granulat mit einem Durchmesser von ca. 2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen und pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) mit einem Gewicht von mindestens 5 kg angewendet.

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg 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 Letermovir 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

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

Letermovir Tabletten, Granulat im Beutel und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn zwischen oraler und intravenöser Darreichungsform gewechselt wird. Hinweise zur Dosierung finden Sie in der Fachinformation für das Letermovir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

HSCT

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

Eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir, 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 Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 200 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich, die mit vier Beuteln mit je 120 mg angewendet werden kann.

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

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

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

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlenen Dosen von Letermovir für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe auch Abschnitt 5.2). Letermovir sollte einmal täglich angewendet werden.

Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, können Letermovir Filmtabletten angewendet werden. Informationen zur Dosierung von Letermovir Filmtabletten finden Sie in der Fachinformation.

Dosisanpassung bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Wenn orales Letermovir gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Letermovir-Dosis reduziert werden, wie in Tabelle 1 dargestellt (siehe auch Abschnitte 4.5 und 5.2).

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir eingeleitet, sollte die nächste Letermovir-Dosis der täglichen oralen Dosis entsprechen, die zusammen mit Ciclosporin angewendet wird (siehe Tabelle 1).
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir abgesetzt, sollte die nächste Letermovir-Dosis der täglichen oralen Dosis entsprechen, die ohne Ciclosporin angewendet wird (siehe Tabelle 1).
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von Letermovir erforderlich.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Letermovir Granulat im Beutel ohne oder mit Ciclosporin bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg

Körpergewicht	Gabe ohne Ciclosporin		Gabe mit Ciclosporin	
	Orale Tagesdosis	Anzahl der Letermovir Beutel einmal täglich	Orale Tagesdosis	Anzahl der Letermovir Beutel einmal täglich
15 kg bis unter 30 kg	240 mg	Zwei 120 mg Beutel	120 mg	Ein 120 mg Beutel
7,5 kg bis unter 15 kg	120 mg	Ein 120 mg Beutel	60 mg	Drei 20 mg Beutel
5 kg bis unter 7,5 kg	80 mg	Vier 20 mg Beutel	40 mg	Zwei 20 mg Beutel

Nierentransplantation

Letermovir sollte am Tag der Transplantation und spätestens 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und bis 200 Tage nach der Transplantation fortgesetzt werden.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich, die mit vier Beuteln mit je 120 mg angewendet werden kann.

Dosisanpassung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation erhalten haben

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

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

Vergessene Dosis

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine vergessene Dosis Letermovir nachgeholt werden muss, sobald dies bemerkt wird. Falls dies nicht bemerkt wird, 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 Letermovir 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 von Letermovir erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung wird Letermovir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Letermovir 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 Letermovir bei HSCT-Patienten mit einem Gewicht unter 5 kg sowie von Patienten mit einer Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Auf Basis einer pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Extrapolation konnte keine Empfehlung zur Dosierung bei Patienten mit Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg gegeben werden.

Art der Anwendung

Orale Anwendung (durch Einnahme oder über eine enterale Ernährungssonde).

Geben Sie Letermovir Granulat oral gemischt mit 1-3 Teelöffeln mit weicher Nahrung oder über eine nasogastrale Sonde (NG-Sonde) oder eine perkutane Magensonde (PEG-Sonde) (siehe Abschnitt 6.6). Nicht zerdrücken oder kauen, da dazu keine Untersuchungen durchgeführt wurden. Nach der Einnahme kann weiter Nahrung oder eine Mahlzeit verzehrt 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 Letermovir 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 2 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

Letermovir 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 2).

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 Beutel, 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 2).

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 Letermovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint Letermovir 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 Letemovir (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 2).

-Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, 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 2).

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

Inhibitoren von OATP1B1 oder 3

Die gemeinsame Anwendung von Letemovir mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letemovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von Letemovir und Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg eine einmal tägliche Dosis von 240 mg Letemovir empfohlen (siehe Tabelle 2 sowie Abschnitte 4.2 und 5.2). Wenn orales Letemovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis reduziert werden (siehe 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 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 Letermovir mit oralem Midazolam (ein CYP3A-Substrat) führt zu 2-bis 3-fach erhöhten Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Anwendung von Letermovir 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 2). 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 Letermovir 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 2). 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 Letermovir 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 Letermovir 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 2).

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 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 2). 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 Letemovir kann die Plasmakonzentrationen gemeinsam angewendeter 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 Letemovir Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln durchgeführt werden, sollten nach Beendigung der Anwendung von Letemovir die Dosen wieder neu angepasst werden. Eine Dosisanpassung kann auch bei einem Wechsel der Art der Anwendung oder des Immunsuppressivums erforderlich sein.

Tabelle 2 enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Die aufgeführten Wechselwirkungen basieren auf Studien mit Erwachsenen, die mit Letemovir durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Wechselwirkungen, die unter Letemovir auftreten können (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.1 und 5.2).

Tabelle 2: 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 bei Erwachsenen 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 [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Antibiotika		
Nafcillin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)	Nafcillin kann die Plasmakonzentration von Letermovir verringern. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Nafcillin wird nicht empfohlen.
Antimykotika		
Fluconazol (400 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg Einzeldosis)	↔ Fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ Letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 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 _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ Letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Posaconazol [‡] (300 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol [‡] (200 mg zweimal täglich)/Letermovir (480 mg täglich)	↓ Voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 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.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Rifabutin wird nicht empfohlen.
Rifampicin		Mehrfachdosen von Rifampicin reduzieren die Plasmakonzentration von Letermovir. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Rifampicin wird nicht empfohlen.
(600 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (480 mg Einzeldosis oral)	↔ Letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 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 _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition)	
(600 mg einmal täglich oral)/Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ Letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 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]) [§] /Letermovir (480 mg einmal täglich oral)	↓ Letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (P-gp/UGT-Induktion)	
Antipsychotika		
Thioridazin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letermovir (P-gp/UGT-Induktion)	Thioridazin kann die Plasmakonzentration von Letermovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letermovir und Thioridazin wird nicht empfohlen.
Endothelinantagonisten		

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

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin [‡] (20 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Statin-bedingte Nebenwirkungen wie Myopathien sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg täglich nicht überschreiten [#] . Obwohl nicht untersucht, wird erwartet, dass bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin das Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin größer ist als bei alleiniger Gabe von Letermovir. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 Letermovir allein nicht empfohlen. Wenn Letermovir 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 Letermovir mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion der Statine erforderlich [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z. B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z. B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Immunsuppressiva		
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/ Letemovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-Inhibition)	Falls Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von Letemovir bei Erwachsenen auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1), ebenso bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg (siehe Abschnitt 4.2). Wenn orales Letemovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Vollblutkonzentration von Ciclosporin sollte engmaschig überwacht werden, während Letemovir angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/Letemovir (240 mg täglich)	↑ Letemovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-Inhibition)	
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/Letemovir (480 mg täglich)	↔ Mycophenolsäure AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ Letemovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Sirolimus [‡] (2 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A-Inhibition) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte engmaschig überwacht werden, während Letermovir angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] . Die Vollblutkonzentration von Sirolimus sollte bei der gemeinsamen Anwendung von Letermovir mit Ciclosporin bei Beginn und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter Letermovir allein.
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-Inhibition)	Die Vollblutkonzentration von Tacrolimus sollte engmaschig überwacht werden, während Letermovir angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (80 mg zweimal täglich)	↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) Einzeldosis/Letermovir (480 mg täglich)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
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.
Antidiabetika		
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 Letermovir 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 [#] .
Glibenclamid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Glibenclamid (OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)	Letermovir 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 Letermovir, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungsempfehlungen zu beachten.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)		
Carbamazepin, Phenobarbital	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir (P-gp/UGT-Induktion)	Carbamazepin oder Phenobarbital können die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letemovir 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 Letemovir und Phenytoin wird nicht empfohlen.
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Warfarin (CYP2C9-Induktion)	Letemovir kann die Plasmakonzentration von Warfarin reduzieren. Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit Letemovir sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden [#] . Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letemovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Dabigatran (intestinale P-gp-Induktion)	Letemovir 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 Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist Dabigatran kontraindiziert.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letermovir
Sedativa		
Midazolam (1 mg Einzeldosis intravenös)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	↑ Midazolam intravenös: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17)	Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 [#] . 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.
Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	oral: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92)	
	(CYP3A-Inhibition)	
Opioidagonisten		
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 [#] (siehe Abschnitt 4.4). Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir 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 Letermovir mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Antiarrhythmika		
Amiodaron	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Amiodaron</p> <p>(hauptsächlich CYP3A-Inhibition und CYP2C8-Inhibition oder -Induktion)</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen.</p> <p>Bei gemeinsamer Anwendung wird eine regelmäßige Überwachung von mit Amiodaron assoziierten Nebenwirkungen empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von Amiodaron mit Letemovir sollte die Konzentration von Amiodaron regelmäßig kontrolliert werden[#].</p>
Chinidin	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Chinidin</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentration von Chinidin erhöhen.</p> <p>Eine engmaschige klinische Überwachung sollte während der Anwendung von Letemovir mit Chinidin erfolgen. Beachten Sie dazu die entsprechende Fachinformation[#].</p>
Kardiovaskuläre Arzneimittel		
Digoxin [‡] (0,5 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg zweimal täglich)	<p>↔ Digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C_{max} 0,75 (0,63; 0,89)</p> <p>(P-gp-Induktion)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Protonenpumpen-Hemmer		
Omeprazol	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Omeprazol</p> <p>(Induktion von CYP2C19)</p> <p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren.</p> <p>Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.</p>
Pantoprazol	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Pantoprazol</p> <p>(vermutlich aufgrund der Induktion von CYP2C19)</p> <p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten reduzieren.</p> <p>Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.</p>

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Letemovir
Psychostimulanzien		
Modafinil	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Letemovir (P-gp/UGT-Induktion)	Modafinil kann die Plasmakonzentration von Letemovir reduzieren. Eine gemeinsame Anwendung von Letemovir und Modafinil wird nicht empfohlen.
<p>*Diese Tabelle ist nicht vollständig. [†] ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg ↔ = keine klinisch relevante Veränderung [‡] Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letemovir auf das gemeinsam angewendete Arzneimittel. [§] Diese Daten stellen die Wirkung von Rifampicin auf Letemovir 24 Stunden nach Anwendung der finalen Dosis von Rifampicin dar. [#] 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 Letemovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Letemovir in die Muttermilch übertritt. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letemovir 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 Letemovir 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 (siehe Abschnitt 5.3).

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

Letemovir kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Studienteilnehmern wurden während der Behandlung mit

Letermovir 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 Letermovir beruht auf drei klinischen Phase-III-Studien.

HSCT

In der Studie P001 erhielten 565 erwachsene HSCT-Empfänger Letermovir 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 Letermovir 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 Letermovir führten, waren: Übelkeit (1,6%), Erbrechen (0,8%) und abdominaler Schmerz (0,5%).

In der Studie P040 erhielten 218 erwachsene HSCT-Empfänger Letermovir 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 Letermovir überein.

Nierentransplantation

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei erwachsenen Studienteilnehmern beschrieben, die Letermovir 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 3: Unter Letermovir 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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung von Letermovir bei pädiatrischen Patienten von der Geburt bis zu Patienten unter 18 Jahren basierte auf einer klinischen Phase 2b Studie (P030). In P030 wurden 63 HSCT-Empfänger bis Woche 14 nach der HSCT mit Letermovir behandelt. Die Altersverteilung war wie folgt: 28 Jugendliche, 14 Kinder im Alter von 7 bis unter 12 Jahren, 13 im Alter von 2 bis unter 7 Jahren und 8 unter 2 Jahren (davon 5 unter 1 Jahr). Die Nebenwirkungen stimmten mit denen überein, die in klinischen Studien mit Letermovir bei Erwachsenen beobachtet wurden.

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 Letermovir beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde, erwachsene Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen Letermovir 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 Letermovir. 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 Letermovir 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_{50} -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_{50} -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_{50} -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 erwachsenen 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 erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern (unabhängig von der Behandlungsgruppe) durchgeführt, bei denen ein Versagen der Prophylaxe auftrat oder welche die Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrachen. 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 erwachsenen Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen eine CMV-Erkrankung auftrat oder welche die Behandlung aufgrund einer CMV-Virämie vorzeitig abbrachen. Es wurden keine Letermovir-Resistenz-assoziierten Substitutionen über dem validierten Testgrenzwert von 5 % festgestellt.

In einer Phase-2b-Studie (P030) wurde eine DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL51, UL56 und UL89 an Proben durchgeführt, die von 10 mit Letermovir behandelten pädiatrischen Studienteilnehmern bei einem Besuch zur Beurteilung einer CMV-Infektion entnommen wurden. Bei zwei Studienteilnehmern wurden insgesamt zwei Letermovir-Resistenz-assoziierte Substitutionen festgestellt, die beide auf pUL56 abgebildet sind. Ein Studienteilnehmer hatte die Substitution R369S und der andere hatte die Substitution C325W.

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 randomisierten, mit Einzeldosen durchgeführten, placebo- und verum-kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg, oral) 4-phasischen Crossover-Thorough-QT-Studie an 38 gesunden erwachsenen 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)

Studie 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, placebokontrollierten 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 mediane Alter 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.

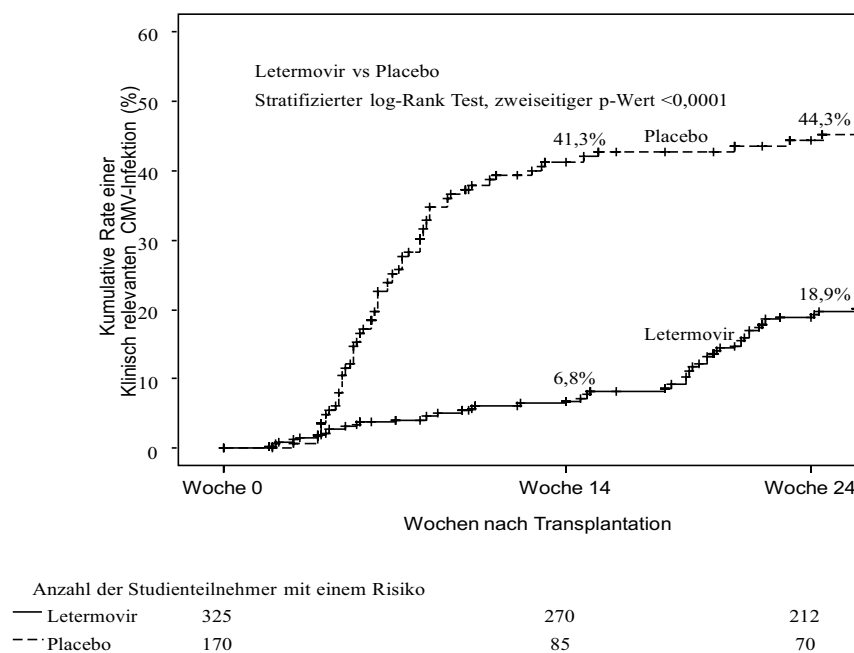
Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, wie in Tabelle 4 dargestellt. Der geschätzte Anwendungsunterschied von -23,5 % war statistisch signifikant (einseitiger p-Wert < 0,0001).

Tabelle 4: 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 [†]		
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) [§]		
Unterschied (95 % KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-Wert	<0,0001	
[†] Die Kategorien für ein Prophylaxeversagen schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge. [§] 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 $\leq 0,0249$ verwendet. 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 HSCT vorlagen. N = Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe. n (%) = Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subgruppe. 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 <0,0048.		

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.

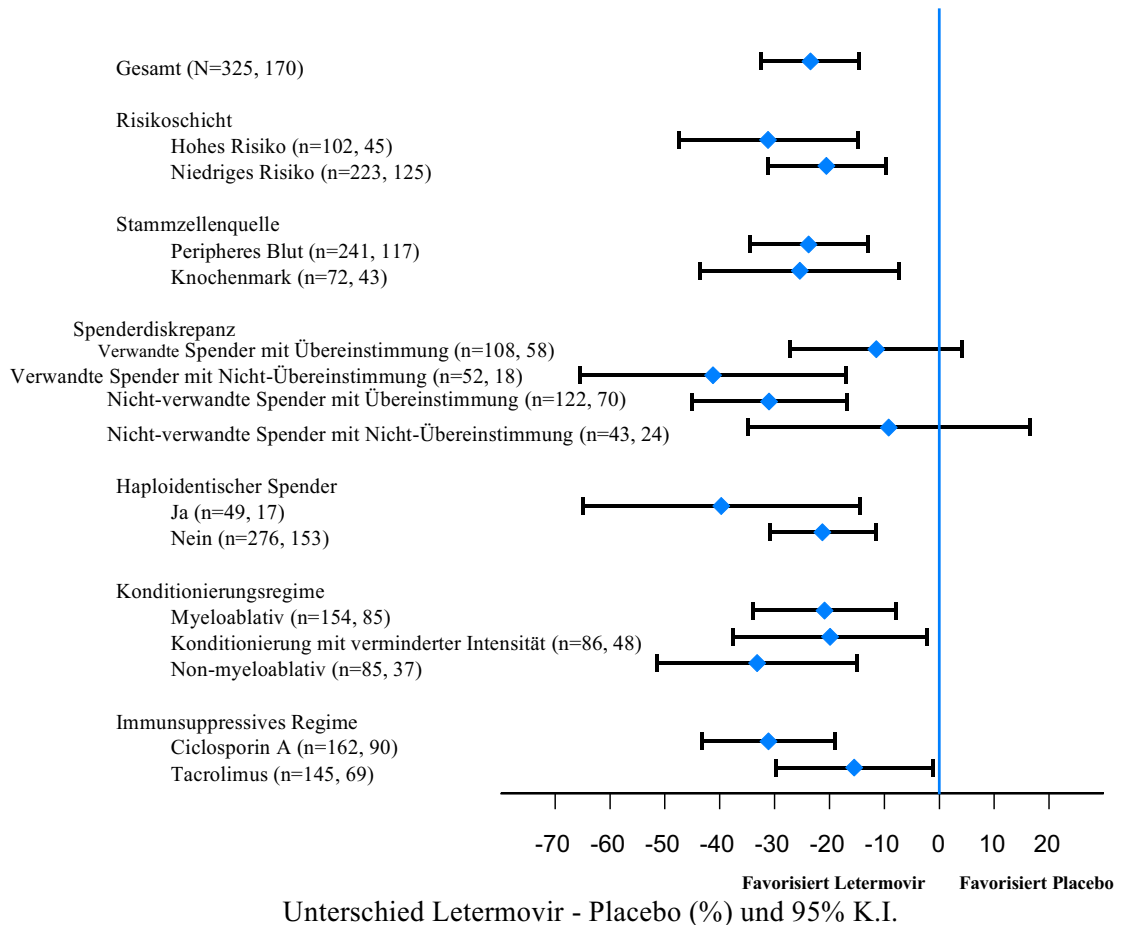
Abbildung 1: P001: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zur Einleitung einer Anti-CMV-PET oder dem Ausbruch einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach Transplantation bei HSCT-Empfängern (FAS-Population)



Zwischen den Letermovir - 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 Letermovir-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 Letermovir-Prophylaxe ~ 100 Tage nach der HSCT abgeschlossen hatten, wurden randomisiert (2:1) und erhielten ab Woche 14 bis Woche 28 nach der HSCT Letermovir 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 Letermovir 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 ≥ 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 entweder als das Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder die Einleitung 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 5 dargestellt. 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 5: Studie P040: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern mit einem Risiko für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung (OF-Ansatz, FAS-Population)

für eine späte CMV-Infektion und -Erkrankung (GT-Ansatz, FAS-Population)		
Parameter	Letermovir (~ 200 Tage Letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~ 100 Tage Letermovir) (N=74) n (%)
Therapieversagen*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinisch signifikante CMV-Infektion bis Woche 28 [†]	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)
Stratum-angepasster Behandlungsunterschied (Letermovir (~ 200 Tage Letermovir)-Placebo (~ 100 Tage Letermovir))[‡]		
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 ≤0,0249 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 gegeben. Valganciclovir wurde gleichzeitig mit einem Placebo zu Aciclovir gegeben. 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 6 dargestellt.

Tabelle 6: Studie P002: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Nierentransplantatempfängern (OF-Ansatz, FAS-Population)

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) [†] Unterschied (95% KI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* 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

Studie P030: Pädiatrische Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Um die Letermovir-Prophylaxe als präventive Strategie gegen CMV-Infektionen oder -Erkrankungen bei pädiatrischen Transplantatempfängern zu bewerten, wurde die Wirksamkeit von Letermovir in einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase 2b Studie (P030) bei pädiatrischen Empfängern einer allogenen HSCT untersucht. Das Studienmedikament wurde nach der HSCT (Tag 0–28 nach der HSCT) begonnen und bis Woche 14 nach der HSCT fortgesetzt. Das Studienmedikament wurde entweder oral oder intravenös gegeben; die Dosis von Letermovir richtete sich nach Alter, Körpergewicht und Darreichungsform.

Von den 63 behandelten Studienteilnehmern waren 8 Teilnehmer 0 bis unter 2 Jahre alt, 27 waren 2 bis unter 12 Jahre alt und 28 waren 12 bis unter 18 Jahre alt. Zu Studienbeginn erhielten 87 % der Studienteilnehmer eine myeloablative Therapie, 67 % erhielten Ciclosporin und 27 % erhielten Tacrolimus. Die häufigsten primären Gründe für eine Transplantation in der gesamten Studienpopulation waren akute myeloische Leukämie (18 %) und aplastische Anämie (10 %), sowie eine kombinierte Immunschwäche (37,5 %) und familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (25,0 %) bei Kindern unter 2 Jahren.

Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt

Die Wirksamkeitsendpunkte von P030 waren sekundär und umfassten die Inzidenz klinisch signifikanter CMV-Infektionen bis Woche 14 nach HSCT und bis Woche 24 nach HSCT. Eine klinisch signifikante CMV-Infektion wurde als das Auftreten entweder einer CMV-Endorganerkrankung oder die Einleitung einer Anti-CMV-PET basierend auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Studienteilnehmer definiert. Die Inzidenz klinisch signifikanter CMV-Infektionen betrug bis Woche 14 nach HSCT 7,1 % bzw. bis Woche 24 nach HSCT 10,7 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Letermovir wurde nach oraler und intravenöser Gabe bei gesunden erwachsenen 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 erwachsenen HSCT-Empfängern (siehe

Tabelle 7) und bei pädiatrischen HSCT-Empfängern (siehe Tabellen 9 und 10) sowie nach oraler Anwendung bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern (siehe Tabelle 8) charakterisiert.

Gesunde erwachsene 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 Letemovir einmal täglich.

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

Erwachsene HSCT-Empfänger

Die AUC von Letemovir wurde unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen (PK)-Analysen mittels Phase-III-Daten der Studie P001 geschätzt (siehe Tabelle 7). 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 7: Letemovir AUC (ng•h/ml)-Werte bei erwachsenen 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	

Erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten

Die AUC von Letemovir wurde unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen (PK)-Analysen mittels Phase-III-Daten der Studie P002 geschätzt (siehe Tabelle 8). Die Wirksamkeit war über den Bereich der in der Studie P002 beobachteten Expositionen hinweg konsistent.

Tabelle 8: Letemovir-AUC-Werte (ng•h/ml) bei erwachsenen 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 Letemovir wurde nach intravenöser Anwendung bei Nierentransplantatempfängern nicht untersucht. Die prognostizierte AUC nach intravenöser Anwendung ähnelt der vom Modell vorhergesagten AUC nach intravenöser Anwendung bei HSCT-Empfängern (siehe Tabelle 7).	

Resorption

Letemovir wurde bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern 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 erwachsenen HSCT-Empfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letemovir bei oraler Gabe von 480 mg Letemovir einmal täglich ohne Ciclosporin auf etwa 35 % geschätzt. Die inter-individuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit wurde auf etwa 37 % geschätzt. Bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letemovir bei einmal täglicher oraler Gabe von 480 mg Letemovir ohne Ciclosporin auf etwa 60 % geschätzt.

Wirkung von Ciclosporin

Bei erwachsenen 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 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg 240 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2). Wenn orales Letermovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Nahrung

Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern hatte die orale Einnahme einer 480 mg-Tablette 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-Tabletten können oral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, wie es in den klinischen Studien gehandhabt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern führte die orale Einnahme von einer 240-mg-Einzeldosis von Letermovir Granulat mit weicher Nahrung (Pudding oder Apfelmus) zu einer Erhöhung von etwa 13 % und 20 % der Gesamtexposition (AUC) und von etwa 25 % und 33 % der Spitzenkonzentration (C_{max}) von Letermovir. Letermovir Granulat kann mit weicher Nahrung gegeben werden, so wie es in der pädiatrischen Studie gehandhabt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen bei erwachsenen 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 erwachsenen 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 Letemovir nach intravenöser Anwendung von 480 mg bei erwachsenen 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 Letemovir wurden 93,3 % der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Letemovir 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 Letemovir war vernachlässigbar (< 2 % der Dosis).

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die AUC von ungebundenem Letemovir war bei erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letemovir-Exposition bei erwachsenen 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 Letemovir zu rechnen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Klinische Studie bei einer Population mit Nierenfunktionsstörung

Die AUC von ungebundenem Letemovir war bei erwachsenen Studienteilnehmern mit moderater (eGFR von 31,0 bis 56,8 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung etwa 115 % und mit schwerer (eGFR von 11,9 bis 28,1 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung etwa 81 % höher als bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letemovir-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)

Unter Verwendung einer populationsbasierten pharmakokinetischen Analyse war die AUC von Letemovir bei erwachsenen 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 erwachsenen 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 Letemovir bei gesunden erwachsenen 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 erwachsenen Empfängern von Nierentransplantaten (Studie P002) wird geschätzt, dass die AUC von Letemovir 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 bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern wird die AUC von Letemovir 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 erwachsenen Frauen und Männern bezüglich Letemovir keine pharmakokinetischen Unterschiede.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die AUC von Letemovir bei pädiatrischen HSCT-Empfängern wurde mithilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse unter Verwendung der beobachteten PK-Daten aus Studie P030 geschätzt (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10). Die Expositionen für pädiatrische HSCT-Empfänger in allen Körpergewichtsbereichen liegen im Bereich der Expositionen, die bei den HSCT-Referenzexpositionen für Erwachsene erreicht werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 9: Letemovir AUC-Werte (ng·h/ml) nach oraler Einnahme bei pädiatrischen HSCT-Empfängern

Körpergewicht	Orale Dosis, ohne Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*	Orale Dosis, mit Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*
Ab 30 kg	480 mg	39 100 (18 700-81 300)	240 mg	49 100 (23 200-104 000)
15 kg bis unter 30 kg	240 mg	38 900 (20 200-74 300)	120 mg	51 000 (26 600-98 200)
7,5 kg bis unter 15 kg	120 mg	32 000 (16 700-59 300)	60 mg	41 600 (22 300-81 100)
5 kg bis unter 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200-55 000)	40 mg	39 000 (20 600-72 000)
* Mediane und 90 %-Vorhersageintervalle basieren auf Simulationen unter Verwendung des pädiatrischen HSCT-Populations-PK-Modells mit interindividueller Variabilität.				

Tabelle 10: Letemovir-AUC-Werte (ng·h/ml) nach intravenöser Gabe bei pädiatrischen HSCT-Empfängern

Körpergewicht	i.v. Dosis, ohne Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*	i.v. Dosis, mit Ciclosporin	Median (90% Vorhersageintervall)*
Ab 30 kg	480 mg	111 000 (55 700-218 000)	240 mg	59 800 (28 400-120 000)
15 kg bis unter 30 kg	120 mg	57 200 (29 700-113 000)	120 mg	61 100 (29 900-121 000)
7,5 kg bis unter 15 kg	60 mg	46 000 (24 300-83 900)	60 mg	49 200 (25 800-93 800)
5 kg bis unter 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300-81 000)	40 mg	45 900 (24 900-82 200)
* Mediane und 90 %-Vorhersageintervalle basieren auf Simulationen unter Verwendung des pädiatrischen HSCT-Populations-PK-Modells mit interindividueller Variabilität.				

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Eine irreversible testikuläre Toxizität wurde nur bei Ratten bei systemischer Exposition (AUC) beobachtet, die einer ≥ 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.

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 ≥ 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

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)

Povidon (E1201)
Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

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 einzuhalten.

6.5 Inhalt und Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel bestehend aus Polyethylenterephthalat (PET)/Aluminiumfolie/linearem Polyethylen niedriger Dichte (LLDPE). Jeder Umkarton enthält 30 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung

PREVYMIS Granulat wird oral gemischt mit weicher Nahrung oder über eine NG-Sonde oder eine PEG-Sonde gegeben.

Zubereitung und Gabe gemischt mit weicher Nahrung

Einzelheiten zur Zubereitung und Gabe von PREVYMIS Granulat gemischt mit weicher Nahrung finden Sie in der **Gebrauchsanweisung**.

- PREVYMIS Granulat nicht zerdrücken oder kauen.
- Streuen Sie PREVYMIS Granulat auf 1 bis 3 Teelöffel mit weicher Nahrung, die höchstens Raumtemperatur haben soll. Verwenden Sie keine heißen Speisen. Beispiele für weiche Lebensmittel sind Apfelmus oder Joghurt.
- PREVYMIS Granulat mit der weichen Nahrung vermischen.
- Die gesamte Mischung innerhalb von 10 Minuten nach dem Mischen des PREVYMIS Granulats mit der weichen Nahrung geben.

Vorbereitung und Gabe über NG- oder PEG-Sonde

Einzelheiten zur Zubereitung und Gabe von PREVYMIS Granulat über NG- oder PEG-Sonde finden Sie in der **Gebrauchsanweisung**, in Tabelle 11 (NG-Sonde) und Tabelle 12 (PEG-Sonde).

- Geben Sie mit der Spritze die initiale Menge der zimmerwarmen Flüssigkeit (Milch, Apfelsaft, Säuglingsnahrung oder Wasser) in einen Medikamentenbecher. Mischen Sie PREVYMIS Granulat nicht mit Wasser, wenn Sie es über eine PEG-Sonde geben. Mischen Sie PREVYMIS Granulat nicht mit heißer oder gekühlter (Kühlschranktemperatur) Flüssigkeit.

- Gießen Sie PREVYMIS Granulat in die Flüssigkeit im Medikamentenbecher.
- Warten Sie 10 Minuten. Schütteln oder schwenken Sie den Medikamentenbecher nicht. PREVYMIS Granulat löst sich nicht auf, sondern wird locker oder bröckelig.
- Rühren Sie die Mischung mit der Spritze um. Geben Sie die gesamte Mischung mit der Spritze über die NG- oder PEG-Sonde.
- Geben Sie mit der Spritze die Spülmenge der zimmerwarmen Flüssigkeit (Milch, Apfelsaft, Säuglingsnahrung oder Wasser) in den Medikamentenbecher. Spülen Sie den Medikamentenbecher nicht mit Wasser, wenn Sie PREVYMIS über eine PEG-Sonde geben.
- Rühren Sie die Mischung mit der Spritze um. Geben Sie die gesamte Spülmischung mit der Spritze über die NG- oder PEG-Sonde.
- Spülen Sie die NG- oder PEG-Sonde mit der vom Hersteller empfohlenen Wassermenge.

Tabelle 11: Empfehlungen zur Gabe von PREVYMIS Granulat im Beutel über eine NG-Sonde

Dosis	NG-Sonde*	Flüssigkeit	Spritze [†]	Mischbehälter	Initiale Menge (ml)	Spülmenge (ml)
120 mg bis 480 mg	Jede ≥ 8 Fr NG-Sonde	Milch, Apfelmus, Babynahrung oder Wasser	Passend große ENFit-Spritze oder Spritze mit Katheterspitze	Medikamentenbecher	15	15
40 mg bis 80 mg	5 Fr PUR NG-Sonde oder Jede ≥ 6 Fr NG-Sonde				3	2

* Fr = French; PUR = Polyurethan
[†] Bei der ENFit-Spritze wird ein Entnahmehalm (großer Durchmesser) benötigt, um die Entnahme der Mischung aus dem Medikamentenbecher zu erleichtern

Tabelle 12: Empfehlungen zur Gabe von PREVYMIS Granulat im Beutel über eine PEG-Sonde

Dosis	PEG-Sonde*	Flüssigkeit	Spritze [†]	Mischbehälter	Initiale Menge (ml)	Spülmeng e (ml)
120 mg bis 480 mg	Jede PEG-Sonde	Milch, Apfelmus oder Babynahrung	Passend große ENFit-Spritze oder Spritze mit Katheterspitze	Medikamentenbecher	15	15
40 mg bis 80 mg	Jede 12 Fr PEG-Sonde	Kein Wasser verwenden			3	2

* Fr = French
[†] Bei der ENFit-Spritze wird ein Entnahmehalm (großer Durchmesser) benötigt, um die Entnahme der Mischung aus dem Medikamentenbecher zu erleichtern.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1245/005

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 <https://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).

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

Verw.bis
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 Tabletten

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

Verw.bis
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 Tabletten

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

Verw.bis
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

Verw.bis
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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 20 mg Granulat im Beutel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 20 mg Granulat im Beutel
Letermovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel mit Granulat enthält 20 mg Letermovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

30 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Gebrauchsanweisung beachten.

Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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/1/17/1245/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PREVYMIS 20 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Beutel für 20 mg Granulat****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

PREVYMIS 20 mg Granulat
Letermovir

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Einnehmen

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

MSD

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 120 mg Granulat im Beutel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 120 mg Granulat im Beutel
Letermovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel mit Granulat enthält 120 mg Letermovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

30 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Gebrauchsanweisung beachten.

Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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/1/17/1245/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PREVYMIS 120 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Beutel für 120 mg Granulat****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

PREVYMIS 120 mg Granulat
Letermovir

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Einnehmen

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

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 und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 kg, die vor kurzem eine Stammzellen- (Knochenmark-)transplantation erhielten.
- Erwachsene und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die vor kurzem 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 unter 5 kg Körpergewicht bestimmt, die eine Stammzell- (Knochenmark-)transplantation erhalten haben, oder bei Kindern unter 40 kg Körpergewicht, die eine Nierentransplantation erhalten haben, denn PREVYMIS ist in diesen Gruppen 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 Schwindel (*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

Ihre Dosis von PREVYMIS hängt davon ab, wieviel Sie wiegen und ob Sie auch Ciclosporin erhalten. Ihr Arzt wird Sie informieren, wie viele Tabletten Sie einnehmen müssen.

- Nehmen Sie PREVYMIS einmal täglich nach Anweisung ein.
- Nehmen Sie PREVYMIS jeden Tag zur gleichen Zeit ein.

- Sie können dieses Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Die Empfehlungen zur Dosierung von PREVYMIS zum Einnehmen finden Sie in Tabelle 1 und Tabelle 2.

Tabelle 1: Dosisempfehlung für PREVYMIS Filmtabletten OHNE Ciclosporin

Gewicht	PREVYMIS Tagesdosis zum Einnehmen	Anzahl der PREVYMIS Tabletten einmal täglich
Ab 30 kg	480 mg	Eine 480 mg Tablette oder Zwei 240 mg Tabletten
15 kg bis unter 30 kg	240 mg	Eine 240 mg Tablette

Tabelle 2: Dosisempfehlung für PREVYMIS Filmtabletten MIT Ciclosporin

Gewicht	PREVYMIS Tagesdosis zum Einnehmen	Anzahl der PREVYMIS Tabletten einmal täglich
Ab 30 kg	240 mg	Eine 240 mg Tablette
15 kg bis unter 30 kg	120 mg	Siehe die Gebrauchsanweisung von PREVYMIS Granulat im Beutel

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. Dies wurde nicht untersucht.

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“ (Verw. 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, 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@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ. Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://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: 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.
- 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 Letemovir.

PREVYMIS ist ein Arzneimittel für:

- Erwachsene und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 5 kg, die vor kurzem eine Stammzellen- (Knochenmark-)transplantation erhielten.
- Erwachsene und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die vor kurzem 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 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 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 unter 5 kg Körpergewicht bestimmt, die eine Stammzell- (Knochenmark-)transplantation erhalten haben, oder bei Kindern unter 40 kg Körpergewicht, die eine Nierentransplantation erhalten haben, denn PREVYMIS ist in diesen Gruppen 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 Schwindel (*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 40-mg-Dosis dieses Arzneimittels enthält 300 mg Cyclodextrin.

Jede 60-mg-Dosis dieses Arzneimittels enthält 450 mg Cyclodextrin.

Jede 120-mg-Dosis dieses Arzneimittels enthält 900 mg Cyclodextrin.

Jede 240-mg-Dosis dieses Arzneimittels enthält 1 800 mg Cyclodextrin.

Jede 480-mg-Dosis 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?

Ihre Dosis von PREVYMIS hängt davon ab, wieviel Sie wiegen und ob Sie auch Ciclosporin erhalten. Ihr Arzt wird die korrekte Dosis von PREVYMIS für Sie bestimmen.

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

Sie erhalten PREVYMIS einmal täglich.

Die Empfehlungen zur intravenösen Dosierung von PREVYMIS finden Sie in Tabelle 1.

Tabelle 1: Dosisempfehlung für PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ohne und mit Ciclosporin

Gewicht	Tägliche intravenöse Dosis OHNE Ciclosporin	Tägliche intravenöse Dosis MIT Ciclosporin
Ab 30 kg	480 mg	240 mg
Gewicht	Tägliche intravenöse Dosis OHNE oder MIT Ciclosporin	
15 kg bis unter 30 kg	120 mg	
7,5 kg bis unter 15 kg	60 mg	
5 kg bis unter 7,5 kg	40 mg	

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
- 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 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 Letemovir. Jede Durchstechflasche enthält 240 mg oder 480 mg Letemovir. 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@msd.com

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://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.

- 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.
- Für die **480-mg- oder 240-mg-Dosis** 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. Wenn eine Durchstechflasche in einen 250-ml-Beutel mit intravenösem Verdünnungsmittel gegeben wird, liegen die endgültigen Konzentrationsbereiche von Letemovir bei 0,9 mg/ml (für eine 240-mg-Dosis) und 1,8 mg/ml (für eine 480-mg-Dosis). Für die **120-mg- oder 60-mg-Dosis** bereiten Sie PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß Tabelle 1 unten in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5 % Glucose zu und mischen Sie die verdünnte Lösung durch sanftes Schwenken. Nicht schütteln.
Für die **40-mg-Dosis** bereiten Sie PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß Tabelle 2 unten entweder in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion oder 5 % Glucose vor und mischen Sie die verdünnte Lösung durch sanftes Schwenken. Nicht schütteln.

Tabelle 1: Zubereitung der intravenösen PREVYMIS-Lösung für Dosen von 120 mg oder 60 mg

Intravenöse Dosis	Volumen von 20 mg/ml PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Finales Infusionsvolumen	Finale Konzentration von Letemovir
120 mg	6 ml von 20 mg/ml	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml von 20 mg/ml	50 ml	1,2 mg/ml

Tabelle 2: Zubereitung der intravenösen PREVYMIS-Lösung für Dosen von 40 mg

Intravenöse Dosis	Volumen von 2 mg/ml PREVYMIS Lösung (1:10)*	Finales Infusionsvolumen	Finale Konzentration von Letemovir
40 mg	20 ml von 2 mg/ml	20 ml	2 mg/ml
* Um eine 2 mg/ml PREVYMIS-Lösung herzustellen, fügen Sie 5 ml 20 mg/ml PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aus der Durchstechflasche zu 45 ml Verdünnungsmittel (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose hinzu) und mischen vorsichtig.			

- 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.

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.
- 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 |
| • Antithymocyten-globulin | • 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), 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

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.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREVYMIS 20 mg Granulat im Beutel

PREVYMIS 120 mg Granulat im Beutel

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 und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 5 kg, die vor kurzem eine Stammzellen- (Knochenmark-)transplantation erhielten.
- Erwachsene und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die vor kurzem 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 unter 5 kg Körpergewicht bestimmt, die eine Stammzell- (Knochenmark-)transplantation erhalten haben, oder bei Kindern unter 40 kg Körpergewicht, die eine Nierentransplantation erhalten haben, denn PREVYMIS ist in diesen Gruppen 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 Schwindel (*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 Beutel, 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

Ihre Dosis von PREVYMIS hängt davon ab, wieviel Sie wiegen und ob Sie auch Ciclosporin erhalten. Ihr Arzt wird Sie informieren, wie viele Beutel Sie einnehmen müssen.

- Nehmen Sie PREVYMIS einmal täglich ein. Folgen Sie den Anweisungen Ihres Arztes.

Die Empfehlungen zur Dosierung von PREVYMIS zum Einnehmen finden Sie in Tabelle 1 und Tabelle 2.

Tabelle 1: Dosisempfehlung für PREVYMIS Granulat im Beutel OHNE Ciclosporin

Gewicht	PREVYMIS Tagesdosis zum Einnehmen	Anzahl der PREVYMIS Beutel einmal täglich
Ab 30 kg	480 mg	Vier 120 mg Beutel
15 kg bis unter 30 kg	240 mg	Zwei 120 mg Beutel
7,5 kg bis unter 15 kg	120 mg	Ein 120 mg Beutel
5 kg bis unter 7,5 kg	80 mg	Vier 20 mg Beutel

Tabelle 2: Dosisempfehlung für PREVYMIS Granulat im Beutel MIT Ciclosporin

Gewicht	PREVYMIS Tagesdosis zum Einnehmen	Anzahl der PREVYMIS Beutel einmal täglich
Ab 30 kg	240 mg	Zwei 120 mg Beutel
15 kg bis unter 30 kg	120 mg	Ein 120 mg Beutel
7,5 kg bis unter 15 kg	60 mg	Drei 20 mg Beutel
5 kg bis unter 7,5 kg	40 mg	Zwei 20 mg Beutel

Art der Einnahme

- Beachten Sie die **Gebrauchsanweisung** zur korrekten Zubereitung und Gabe von PREVYMIS. Heben Sie die Gebrauchsanweisung auf und befolgen Sie die Anweisungen bei jeder Anwendung des Arzneimittels.
- Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zur Anwendung von PREVYMIS haben.

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 Dosis 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 eine Dosis versäumt haben, nicht die ganze Dosis eingenommen haben oder die Dosis nicht bei sich behalten konnten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- 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 „Verw. bis“ und auf dem Beutel 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 einzuhalten.

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

PREVYMIS 20 mg Granulat im Beutel:

Der Wirkstoff ist Letermovir. Jeder Beutel enthält 20 mg Letermovir.

PREVYMIS 120 mg Granulat im Beutel:

Der Wirkstoff ist Letermovir. Jeder Beutel enthält 120 mg Letermovir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mikrokristalline Cellulose (E 460), Croscarmellose-Natrium (E 468), Povidon (E 1201), Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b), Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Siehe Abschnitt 2 „PREVYMIS enthält Lactose“ und „PREVYMIS enthält Natrium“.

Wie PREVYMIS aussieht und Inhalt der Packung

PREVYMIS 20 mg Granulat im Beutel ist ein beiges Granulat.

PREVYMIS 120 mg Granulat im Beutel ist ein beiges Granulat.

Das Granulat ist in Beuteln erhältlich.

- Packungsgröße von 30 Beuteln.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsanweisung

Wichtig: lesen Sie zuerst diese Broschüre

PREVYMIS 20 mg Granulat im Beutel

PREVYMIS 120 mg Granulat im Beutel

Leternovir

Diese “Gebrauchsanweisung” enthält Anweisungen zur Anwendung von PREVYMIS

Vor der Einnahme von PREVYMIS sollten Sie mit folgenden wichtigen Punkten vertraut sein

- Nehmen Sie PREVYMIS über den Mund ein oder geben Sie es über eine Sonde.
 - Zerdrücken oder kauen Sie PREVYMIS **nicht**.
- Wann nehmen Sie es ein?
 - Nehmen Sie das Arzneimittel jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.
- Wieviel nehmen Sie ein?
 - Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie richtige Menge (Dosis) nennen, die von Ihrem Gewicht abhängt. Sie hängt auch davon ab, ob Sie auch Ciclosporin einnehmen.
 - Nehmen Sie jedes Mal die gesamte Dosis ein.
 - Halten Sie die Termine bei Ihrem Arzt ein, da die Dosis sich ändern kann.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nicht die ganze Dosis genommen haben oder die Dosis nicht bei sich behalten konnten.

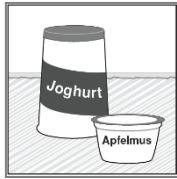
Wie ist PREVYMIS einzunehmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie PREVYMIS einnehmen.

Wählen Sie dann **EINE** dieser Arten der Einnahme von PREVYMIS:

- Vermischen Sie es mit weicher Nahrung – siehe Abschnitt “Mischen mit weicher Nahrung”.
- Geben Sie es über eine Sonde – siehe Abschnitt “Gabe über eine Sonde”.

Mischen mit weicher Nahrung

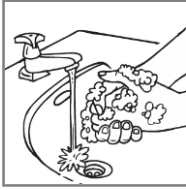


Zu beachten beim Mischen von PREVYMIS mit weicher Nahrung

- Verwenden Sie nur Nahrung mit Raumtemperatur oder kalte Nahrung.
 - Verwenden Sie **keine** heiße Nahrung.
- Die zeitliche Planung ist entscheidend! Sie müssen bereit sein, bevor Sie beginnen!
 - Sie müssen die gesamte Mischung innerhalb von 10 Minuten nach dem Vermischen von PREVYMIS mit der Nahrung einnehmen.



Mischen mit weicher Nahrung



Schritt 1: Waschen Sie Ihre Hände mit Seife und Wasser und trocknen Sie Ihre Hände ab.

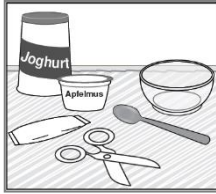


Schritt 2: Überprüfen Sie das Verfalldatum oben auf dem Umkarton.

- Verwenden Sie PREVYMIS **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

Mischen mit weicher Nahrung

Hinweis: Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Beutel Sie für Ihre Dosis benötigen.



Schritt 3: Legen Sie alles auf einer sauberen Fläche zurecht, was Sie benötigen.

- Beutel - in der Anzahl wie vom Arzt verordnet
- Schere
- Kleine Schüssel
- Teelöffel (kleiner Löffel)

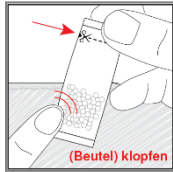
Schritt 4: Wählen Sie ein weiches Nahrungsmittel aus, das Ihnen schmeckt, beispielsweise Apfelmus oder Joghurt.

- Verwenden Sie **keine** heiße Nahrung.

Mischen mit weicher Nahrung



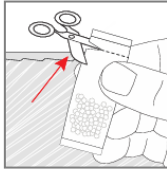
Schritt 5: Geben Sie 1 bis 3 Teelöffel (kleine Löffel) mit weicher Nahrung in die kleine Schüssel



Schritt 6: Klopfen Sie jeden Beutel, um das Granulat vom Boden des Beutels zu lösen.

- Halten Sie den/die Beutel mit der gestrichelten Linie nach oben.

Mischen mit weicher Nahrung



Schritt 7: Schneiden Sie jeden Beutel mit einer Schere an der gestrichelten Linie auf.



Schritt 8: Klopfen Sie leicht auf den/die Beutel, um das gesamte Granulat vorsichtig auf die weiche Nahrung in der kleinen Schüssel zu streuen.

- Stellen Sie sicher, dass das gesamte Granulat in die kleine Schüssel gelangt.
- Stellen Sie sicher, dass alle Beutel leer sind.
- Wenn Granulat verschüttet wird, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Mischen mit weicher Nahrung



Schritt 9: Vermischen Sie die Nahrung und PREVYMIS vorsichtig mit dem Löffel.

Mischen mit weicher Nahrung



Schritt 10: Nehmen Sie die gesamte PREVYMIS-Mischung ein.

- Wenn Sie fertig sind, überprüfen Sie, dass sich in der Schüssel oder auf dem Löffel kein Granulat mehr befindet.
- Wenn Sie hungrig sind, können Sie danach mehr essen oder eine Mahlzeit zu sich nehmen.

Wenn Sie die PREVYMIS Mischung nicht vollständig aufbrauchen oder nicht bei sich behalten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Die Zeitplanung ist wichtig! Sie sollten die gesamte Mischung innerhalb von 10 Minuten nach dem Mischen von PREVYMIS mit der Nahrung verzehren.



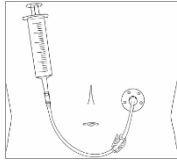
Schritt 11: Aufräumen.

- Werfen Sie die leeren Beutel in den Müll.
- Waschen Sie die kleine Schüssel und den Löffel mit Wasser und Spülmittel.
- Bewahren Sie alles an einem sauberen, trockenen Ort auf.

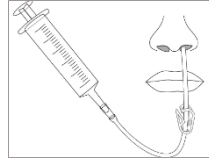
Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten „Wie sind PREVYMIS Beutel aufzubewahren“ und „Erfahren Sie mehr über PREVYMIS“.

Gabe über eine Sonde

Diese Anweisungen sind nur für Patienten mit einer Ernährungssonde.



Magensonde (PEG-Sonde)



Nasensonde (NG-Sonde)

Fragen Sie Ihren Arzt, wie Sie PREVYMIS über eine Ernährungssonde anwenden und wie Sie die Ernährungssonde reinigen.



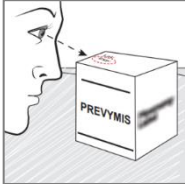
Wichtig: zu beachten beim Mischen von PREVYMIS mit Flüssigkeit

- PREVYMIS sollte mit Milch, Apfelsaft oder Babynahrung (BN) gemischt werden.
- PREVYMIS kann auch mit Wasser gemischt werden, aber nur wenn PREVYMIS über eine Nasensonde gegeben wird.
 - Lassen Sie die Flüssigkeit Raumtemperatur annehmen.
 - Mischen Sie Prevymis **nicht** mit heißer oder kalter (Kühlschranktemperatur) Flüssigkeit.
- Die zeitliche Planung ist entscheidend! Sie müssen bereit sein, bevor Sie beginnen!
 - Nachdem Sie PREVYMIS mit Flüssigkeit gemischt haben, müssen Sie mindestens 10 Minuten warten, bevor Sie es anwenden. Dadurch kann das Granulat aufbrechen und wird die Sonde nicht verstopfen.
 - Sobald die Mischung fertig ist, befolgen Sie **sofort** die Schritte zur Gabe der Mischung.

Gabe über eine Sonde



Schritt 1: Waschen Sie Ihre Hände mit Seife und Wasser und trocknen Sie Ihre Hände ab.



Schritt 2: Überprüfen Sie das Verfalldatum oben auf dem Umkarton.

- Verwenden Sie PREVYMIS **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

Hinweis: Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Beutel Sie für Ihre Dosis benötigen.



Schritt 3: Legen Sie alles auf einer sauberen Fläche zurecht, was Sie benötigen.

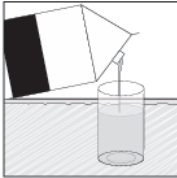
- Beutel in der Anzahl wie vom Arzt verordnet
- Schere
- Stoppuhr oder Küchenwecker
- Ein kleines Trinkglas
- Ernährungssondenspritze, bereitgestellt von Ihrem Arzt oder Apotheker
- Medikamentenbecher (15 bis 30 ml), bereitgestellt von Ihrem Arzt oder Apotheker

Gabe über eine Sonde



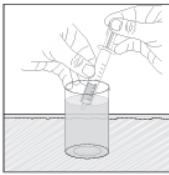
Schritt 4: Wählen Sie eine Flüssigkeit: Milch, Apfelsaft oder Babynahrung (BN).

- Wasser kann auch verwendet werden, aber nur wenn PREVYMIS über eine Nasensonde gegeben wird.



Schritt 5: Schütten Sie eine kleine Menge der Flüssigkeit in das Glas.

- Lassen Sie die Flüssigkeit Raumtemperatur annehmen.
- **Verwenden Sie keine** heiße oder kalte (Kühlschranktemperatur) Flüssigkeit.



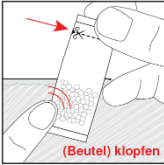
Schritt 6: Ziehen Sie Flüssigkeit aus dem Glas mit der Spritze auf

- Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wieviel Flüssigkeit Sie anwenden sollen.

Gabe über eine Sonde

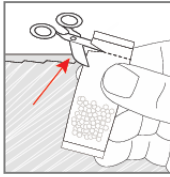


Schritt 7: Leeren Sie die Flüssigkeit aus der Spritze in den kleinen, sauberen Medikamentenbecher.



Schritt 8: Klopfen Sie auf jeden Beutel, um das Granulat vom Boden des Beutels zu lösen.

- Halten Sie den/die Beutel mit der gestrichelten Linie nach oben.



Schritt 9: Schneiden Sie jeden Beutel mit einer Schere an der gestrichelten Linie auf.



Schritt 10: Klopfen Sie leicht auf den/die Beutel, um das gesamte Granulat vorsichtig in denselben Medikamentenbecher zu streuen.

- Stellen Sie sicher, dass das gesamte Granulat in den Medikamentenbecher gelangt.
- Stellen Sie sicher, dass alle Beutel leer sind.
- Wenn Granulat verschüttet wird, wenden Sie sich an Ihren Arzt.



Schritt 11: Stellen Sie eine Stoppuhr und warten Sie 10 Minuten.

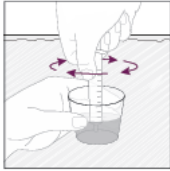
- Schütteln oder schwenken Sie den Medikamentenbecher **nicht**.

Achtung: Bewahren Sie den Medikamentenbecher an einem sicheren Ort außerhalb der Reichweite von Kindern auf, während Sie warten.



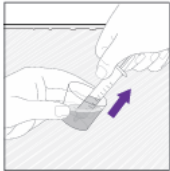
- PREVYMIS löst sich nicht auf, sondern wird locker oder bröckelig.
- Nach 10 Minuten ist die Mischung gebrauchsfertig.
- Sobald die Mischung fertig ist, befolgen Sie die Schritte 12–19, um die Mischung zu geben.

Gabe über eine Sonde



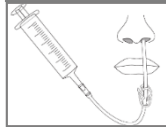
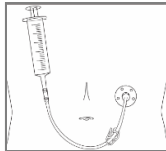
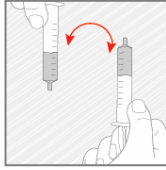
Schritt 12: Rühren Sie die Mischung vorsichtig mit der Spritzenspitze um.

- **Schütteln oder schwenken Sie den Medikamentenbecher nicht.**



Schritt 13: Kippen Sie den Medikamentenbecher ein wenig und ziehen Sie die gesamte Mischung aus dem Medikamentenbecher in der Spritze auf.

Gabe über eine Sonde



Schritt 14: Geben Sie die PREVYMIS Mischung.

- Drehen Sie die Spritze vorsichtig um, damit sich das Arzneimittel nicht absetzt.
 - **Schütteln** Sie die Spritze **nicht**, da dies zur Bildung von Luftblasen führen kann.
- Befestigen Sie die Spritze an der Ernährungssonde.
- Drücken Sie die Mischung langsam mit dem Kolben durch die Sonde.

Gabe über eine Sonde



Schritt 15: Zum Spülen verwenden Sie dieselbe Spritze und ziehen wieder Flüssigkeit aus demselben Glas auf.

- Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wieviel Flüssigkeit Sie verwenden sollen.



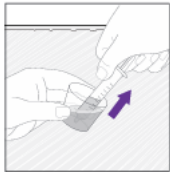
Schritt 16: Drücken Sie langsam den Kolben herunter, und geben Sie die Flüssigkeit aus der Spritze in denselben Medikamentenbecher.

Gabe über eine Sonde



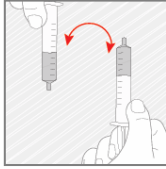
Schritt 17: Rühren Sie die Mischung vorsichtig mit der Spritzenspitze um.

- **Schütteln oder schwenken Sie den Medikamentenbecher *nicht*.**



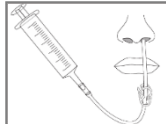
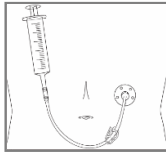
Schritt 18: Kippen Sie den Medikamentenbecher ein wenig und ziehen Sie die gesamte Mischung aus dem Medikamentenbecher in der Spritze auf.

Gabe über eine Sonde



Schritt 19: Geben Sie die Spülmischung.

- Drehen Sie die Spritze vorsichtig um, damit sich das Arzneimittel nicht absetzt.
 - **Schütteln** Sie die Spritze **nicht**, da dies zur Bildung von Luftblasen führen kann.
- Befestigen Sie die Spritze an der Ernährungssonde.
- Drücken Sie die Mischung langsam mit dem Kolben durch die Sonde.

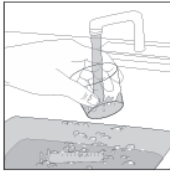


Sollte die PREVYMIS-Mischung nicht aufgebraucht werden, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Gabe über eine Sonde

Schritt 20: Spülen Sie die Ernährungssonde sofort mit Wasser.

- Fragen Sie Ihren Arzt, wieviel Wasser Sie anwenden sollen.



Schritt 21: Aufräumen

- Werfen Sie die leeren Beutel in den Müll.
- Waschen Sie die Spritze und den Medikamentenbecher mit Wasser und Spülmittel.
 - Geben Sie die Spritze und den Medikamentenbecher **nicht** in die Spülmaschine.
 - Spülen Sie die Spritze und den Medikamentenbecher **nicht** mit kochendem Wasser.
- Bewahren Sie alles an einem sauberen, trockenen Ort auf.

Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten „Wie sind PREVYMIS Beutel aufzubewahren“ und „Erfahren Sie mehr über PREVYMIS“.

Wie sind PREVYMIS Beutel aufzubewahren

- Für PREVYMIS sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.
- Arzneimittel außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

Erfahren Sie mehr über PREVYMIS

Für weitere Informationen zur Anwendung von PREVYMIS fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker und lesen Sie die Packungsbeilage von PREVYMIS.