

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

PREVYMIS 240 mg comprimidos revestidos por película  
PREVYMIS 480 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### PREVYMIS 240 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de letermovir.

### PREVYMIS 480 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 480 mg de letermovir.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 240 mg contém 4 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Cada comprimido revestido por película de 480 mg contém 6,4 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido)

### PREVYMIS 240 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo, oval, com as dimensões de 16,5 mm x 8,5 mm, gravado com “591” de um lado e com o logotipo da empresa do outro lado.

### PREVYMIS 480 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido cor-de-rosa, oval, bi-convexo, com as dimensões de 21,2 mm x 10,3 mm, gravado com “595” de um lado e com o logotipo da empresa do outro lado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

PREVYMIS é indicado na profilaxia da reativação e da doença por citomegalovírus (CMV) em adultos CMV-positivos recetores [R+] de um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH).

Deverão ser tidas em consideração as normas orientadoras acerca do uso apropriado de agentes antivirais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

PREVYMIS deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes que foram sujeitos a um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

## Posologia

PREVYMIS está também disponível em concentrado para solução para perfusão (240 mg e 480 mg).

PREVYMIS comprimidos e concentrado para solução para perfusão pode ser utilizado de forma intercambiável de acordo com a orientação do médico, e sem necessidade de ajuste de dose.

A dose recomendada de PREVYMIS é de um comprimido de 480 mg uma vez por dia.

PREVYMIS deve ser iniciado após um TCEH. PREVYMIS pode ser iniciado no dia do transplante ou até 28 dias após o transplante. PREVYMIS pode ser iniciado antes ou depois do enxerto. Profilaxia com PREVYMIS deve continuar durante 100 dias após o transplante.

A segurança e eficácia de letermovir, utilizado durante períodos superiores a 100 dias, não foram estudadas em ensaios clínicos. A profilaxia prolongada com letermovir, por mais de 100 dias após transplante, pode ser benéfica em alguns doentes com risco elevado de reativação tardia do CMV (ver secção 5.1). A utilização da profilaxia com letermovir por mais de 100 dias necessita de uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco.

### *Ajuste de dose*

Se PREVYMIS for administrado concomitantemente com ciclosporina, a dose de PREVYMIS deve ser reduzida para 240 mg uma vez por dia (ver secções 4.5 e 5.2).

- Se a ciclosporina for iniciada após o início de PREVYMIS, a dose seguinte de PREVYMIS deve ser reduzida para 240 mg uma vez por dia.
- Se a ciclosporina for descontinuada após iniciar PREVYMIS, a próxima dose de PREVYMIS deve ser aumentada para 480 mg uma vez por dia.
- Se a dose de ciclosporina for temporariamente interrompida devido a níveis elevados de ciclosporina, não é necessário o ajuste posológico de PREVYMIS.

### *Dose em falta*

Os doentes devem ser informados que caso falhem uma dose de PREVYMIS, devem tomar a dose em falta assim que se lembrem. Caso não se lembrem até à hora da próxima dose, devem omitir a dose em falta e manter o esquema posológico normal. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar nem tomar mais do que a dose prescrita.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de PREVYMIS com base na idade (ver secções 5.1 e 5.2).

### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de PREVYMIS com base no compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) a moderado (Child-Pugh Classe B). PREVYMIS não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Class C) (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático e renal combinado*

PREVYMIS não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado combinado com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é recomendado qualquer ajuste posológico de PREVYMIS em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não pode ser feita uma recomendação posológica para doentes com doença renal em fase terminal (DRT) com ou sem diálise. A eficácia e segurança não foram ainda demonstradas em doentes com doença renal em fase terminal.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de PREVYMIS em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

### Modo de administração

Para uso por via oral.

O comprimido deve ser engolido inteiro e pode ser tomado com ou sem alimentos. O comprimido não deve ser dividido, esmagado ou mastigado.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante com pimozida (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante com alcaloides ergotamínicos (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante com hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

Quando letermovir é associado à ciclosporina:

Utilização concomitante de dabigatrano, atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina ou pivastatina é contraindicada (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Monitorização do ADN CMV

A segurança e eficácia de letermovir foram estabelecidas em doentes com resultado negativo no teste de ADN CMV antes de iniciar a profilaxia. O ADN CMV foi monitorizado todas as semanas até à Semana 14 após transplante e a cada duas semanas a partir daí até à Semana 24. Nos casos em que a quantidade do ADN CMV no sangue era clinicamente significativa ou de doença por CMV, a profilaxia com letermovir foi suspensa e foi iniciada terapêutica ou tratamento preemptivo (TPE) convencional. Nos doentes para os quais a profilaxia com letermovir foi iniciada e o teste de ADN CMV de base deu posteriormente positivo, pôde ser continuada a profilaxia se não tivessem sido cumpridos os critérios para TPE (ver secção 5.1).

#### Risco de reações adversas ou diminuição do efeito terapêutico devido a interações medicamentosas

O uso concomitante de PREVYMIS e certos medicamentos pode resultar em interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente relevantes, que podem levar a:

- possíveis reações adversas clinicamente relevantes devido a uma exposição superior aos medicamentos concomitantes ou a letermovir.
- diminuição significativa da concentração plasmática de medicamentos concomitantes, que pode levar à redução do efeito terapêutico do medicamento concomitante.

Ver na Tabela 1 os passos para prevenir ou gerir estas interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente relevantes, incluindo recomendações posológicas (ver secções 4.3 e 4.5).

#### Interações medicamentosas

PREVYMIS deve ser utilizado com precaução com medicamentos que são substratos do CYP3A, com margens terapêuticas estreitas (por ex.: alfentanilo, fentanilo e quinidina) uma vez que a administração concomitante pode resultar num aumento da concentração plasmática de substratos do CYP3A. É recomendada a monitorização cuidada e/ou ajuste de dose de substratos do CYP3A administrados concomitantemente (ver secção 4.5).

É geralmente recomendado o aumento da monitorização da ciclosporina, tacrolímus e sirolímus, nas duas primeiras semanas após iniciar e depois de terminar letermovir (ver secção 4.5) bem como após alterar a via de administração de letermovir.

Letermovir é um indutor moderado de enzimas e transportadores. A indução pode dar origem a redução da concentração plasmática de alguns medicamentos metabolizados e transportados (ver secção 4.5). Desta forma, é recomendada a monitorização medicamentosa (TDM) para o voriconazol. A utilização concomitante de dabigatrano deve ser evitada devido ao risco de redução da eficácia do dabigatrano.

Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos transportados pelo OATP1B1/3 tais como muitas das estatinas (ver secção 4.5 e Tabela 1).

#### Excipientes

PREVYMIS contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Informação geral sobre as diferenças na exposição entre os diferentes regimes de tratamento com letermovir

- A exposição plasmática esperada de letermovir difere consoante o regime terapêutico utilizado (ver tabela na secção 5.2). Desta forma, as consequências clínicas das interações medicamentosas do letermovir vão depender do regime de letermovir utilizado, e se o letermovir está ou não associado à ciclosporina.
- A associação de ciclosporina e letermovir pode levar a efeitos potenciados ou adicionais dos medicamentos concomitantes quando comparado com letermovir isoladamente (ver Tabela 1).

#### Efeito de outros medicamentos no letermovir

As vias de eliminação do letermovir *in vivo* são a excreção biliar e a glucoronidação. A importância relativa destas vias de eliminação não é conhecida. As duas vias de eliminação envolvem a absorção ativa para o hepatócito através dos transportadores de captação hepáticos OATP1B1/3. Após absorção, a glucoronidação de letermovir é mediada pelo UGT1A1 e 3. Aparentemente, letermovir é também sujeito a um efluxo hepático e intestinal mediado pela gp-P e BCRP (ver secção 5.2).

#### Indutores de enzimas metabolizadoras e transportadores de medicamentos

A administração concomitante de PREVYMIS (com ou sem ciclosporina) com indutores potentes ou moderados de transportadores (ex., gp-P) e/ou enzimas (ex., UGTs) não é recomendada, uma vez que pode levar a exposição subterapêutica ao letermovir (ver Tabela 1).

- Exemplos de indutores potentes incluem rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hipericão (*Hypericum perforatum*), rifabutina e fenobarbital.
- Exemplos de indutores moderados incluem tioridazina, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz e etravirina.

A administração concomitante com rifampicina resultou num aumento inicial das concentrações plasmáticas de letermovir (devido à inibição do OATP1B1/3 e/ou da gp-P), não clinicamente relevante, seguido de diminuições clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de letermovir (devido à indução da gp-P/UGT) com administração concomitante continuada (ver Tabela 1).

## Efeitos adicionais de outros medicamentos no letermovir relevantes quando em associação com ciclosporina

### *Inibidores do OATP1B1 ou 3*

A administração concomitante de PREVYMIS com medicamentos que são inibidores do transportador OATP1B1/3 pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas de letermovir. Se PREVYMIS for administrado concomitantemente com ciclosporina (um inibidor potente do OATP1B1/3), a dose recomendada de PREVYMIS é 240 mg uma vez por dia (ver Tabela 1 e secções 4.2 e 5.2).

Aconselha-se precaução se forem adicionados outros inibidores do OATP1B1/3 à associação de letermovir com ciclosporina.

- Exemplos de inibidores do OATP1B1 incluem genfibrozil, eritromicina, claritromicina e vários inibidores da protease (atazanavir, simeprevir).

### *Inibidores da gp-P/BCRP*

Resultados *in vitro* indicam que letermovir é um substrato da gp-P/BCRP. As alterações das concentrações plasmáticas de letermovir, devido à inibição da gp-P/BCRP pelo itraconazol não foram clinicamente relevantes.

## Efeito de letermovir noutros medicamentos

### *Medicamentos eliminados maioritariamente por metabolismo ou influenciados por transporte ativo*

Letermovir é em geral um indutor *in vivo* de enzimas e transportadores. A menos que haja também inibição de uma enzima ou transportador específicos (ver em baixo), é esperado que ocorra indução. Desta forma, letermovir pode potencialmente levar a uma diminuição da exposição plasmática e possível redução da eficácia de medicamentos administrados concomitantemente que sejam maioritariamente eliminados por metabolismo ou transporte ativo.

A magnitude do efeito indutor é dependente da via de administração de letermovir e da administração concomitante de ciclosporina. O efeito indutor total é esperado ao fim de 10-14 dias de tratamento com letermovir. O tempo necessário para atingir o estado estacionário de um medicamento específico afetado irá também influenciar o tempo necessário para atingir o efeito total na concentração plasmática.

*In vitro*, o letermovir é um inibidor do CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 e OAT3 em concentrações *in vivo* relevantes. Estão disponíveis estudos *in vivo* sobre o efeito real no CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3 adicionalmente no CYP2C19. O efeito real *in vivo* nas outras enzimas e transportadores referidos não é conhecido. A informação detalhada encontra-se abaixo.

Não se sabe se letermovir pode afetar a exposição de piperacilina/tazobactam, anfotericina B e micafungina. A potencial interação entre letermovir e estes medicamentos não foi estudada. Existe um risco teórico de redução da exposição devido a indução mas a magnitude do efeito e consequentemente a relevância clínica é atualmente desconhecida.

### *Medicamentos metabolizados pelo CYP3A*

O letermovir é um inibidor moderado *in vivo* do CYP3A. A administração concomitante de PREVYMIS com midazolam oral (um substrato do CYP3A) resulta num aumento de 2-3 vezes das concentrações plasmáticas de midazolam. A administração concomitante de PREVYMIS pode resultar em aumentos clinicamente relevantes das concentrações plasmáticas de substratos CYP3A administrados concomitantemente (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

- Exemplos destes medicamentos incluem imunossuppressores (por ex.: ciclosporina, tacrolímus e sirolímus), inibidores da HMG-CoA redutase e amiodarona (ver Tabela 1). Pimozida e alcaloides ergotamínicos são contraindicados (ver secção 4.3).

A magnitude do efeito inibitório do CYP3A é dependente da via de administração de letermovir e da administração concomitante de ciclosporina.

Devido à inibição dependente do tempo e simultânea indução, o efeito inibitório enzimático real pode não ser atingido até aos 10-14 dias. O tempo necessário para atingir o estado estacionário de um medicamento específico afetado, irá também influenciar o tempo necessário para atingir o efeito total na concentração plasmática. Após terminar o tratamento, demora cerca de 10-14 dias para que o efeito

inibitório desapareça. Se for feita monitorização recomenda-se que seja feita nas 2 primeiras semanas após iniciar e depois de terminar letermovir (ver secção 4.4), bem como após alterar a via de administração de letermovir.

#### *Medicamentos transportados pelo OATP1B1/3*

O letermovir é um inibidor dos transportadores OATP1B1/3. A administração de PREVYMIS pode resultar num aumento clinicamente relevante das concentrações plasmáticas dos medicamentos que são substratos do OATP1B1/3 administrados concomitantemente.

- Exemplos destes medicamentos incluem inibidores da HMG-CoA redutase, fexofenadina, repaglinida e glibenclamida (ver Tabela 1). Ao comparar o regime de letermovir administrado sem ciclosporina, o efeito é mais marcado após letermovir IV do que letermovir oral.

A magnitude da inibição do OAT1B1/3 em medicamentos administrados concomitantemente é provavelmente maior quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina (um inibidor OATP1B1/3 potente). É preciso ter isto em consideração quando o regime de letermovir é alterado durante o tratamento com um substrato OATP1B1/3.

#### *Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 e/ou CYP2C19*

A administração concomitante de PREVYMIS com voriconazol (um substrato CYP2C19) resulta numa diminuição significativa das concentrações plasmáticas de voriconazol, o que indica que letermovir é um indutor do CYP2C19. O CYP2C9 é provavelmente induzido também. O letermovir tem o potencial para diminuir a exposição dos substratos de CYP2C9 e/ou CYP2C19, resultando potencialmente em níveis sub-terapêuticos.

- Exemplos destes medicamentos incluem varfarina, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidina e tolbutamida (ver Tabela 1).

É esperado que o efeito não seja tão pronunciado para letermovir oral sem ciclosporina como para letermovir IV com ou sem ciclosporina ou para letermovir oral com ciclosporina. Isto deve ser tido em consideração quando o regime de letermovir é alterado durante o tratamento com um substrato CYP2C9 ou CYP2C19. Ver também atrás a informação geral sobre indução relativamente ao tempo de interação.

#### *Medicamentos metabolizados pelo CYP2C8*

O letermovir inibe o CYP2C8 *in vitro* mas pode também induzir o CYP2C8 com base no seu potencial indutor.

O efeito real *in vivo* não é conhecido.

- Um exemplo de um medicamento que é maioritariamente eliminado pelo CYP2C8 é a repaglinida (ver Tabela 1). Não é recomendada a utilização concomitante de repaglinida e letermovir com ou sem ciclosporina.

#### *Medicamentos transportados pela gp-P no intestino*

O letermovir é um indutor da gp-P intestinal. Administração de PREVYMIS pode resultar numa redução clinicamente relevante da concentração plasmática de medicamentos administrados concomitantemente, que sejam significativamente transportados pela gp-P no intestino tais como dabigatran e sofosbuvir.

#### *Medicamentos metabolizados pelo CYP2B6, UGT1A1 ou transportados pelo BCRP ou OATP2B1*

O letermovir é em geral um indutor *in vivo* mas também se observou que inibe o CYP2B6, UGT1A1, BCRP e OATP2B1 *in vitro*. O efeito real *in vivo* não é conhecido. Assim sendo, as concentrações plasmáticas de medicamentos que são substrato destas enzimas ou transportadores podem aumentar ou diminuir quando administrados concomitantemente com letermovir. Pode ser recomendada monitorização adicional; consultar a informação de prescrição dos medicamentos em questão.

- Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 incluem bupropiom.

- Exemplos de medicamentos metabolizados pelo UGT1A1 são o raltegravir e dolutegravir.

- Exemplos de medicamentos transportados pelo BCRP incluem rosuvastatina e sulfasalazina.

- Um exemplo de medicamento transportado pelo OATP2B1 é o celiprolol.

### Medicamentos transportados pelo transportador renal OAT3

Os dados *in vitro* indicam que o letermovir é um inibidor do OAT3; assim sendo, o letermovir pode ser inibidor do OAT3 *in vivo*. As concentrações plasmáticas de medicamentos transportados pelo OAT3 podem estar aumentadas.

- Exemplos de medicamentos transportados pelo OAT3 incluem ciprofloxacina, tenofovir, imipenem e cilastatina.

### Informação geral

Se houver ajuste de dose de medicamentos concomitantes devido ao tratamento com PREVMIS, as doses devem ser de novo ajustadas quando o tratamento com PREVMIS estiver completo. Pode ser também necessário um ajuste da dose quando for alterada a via de administração ou o imunossupressor.

A Tabela 1 contém uma lista das interações medicamentosas estabelecidas ou com potencial clinicamente relevante. As interações medicamentosas descritas são baseadas em estudos conduzidos com PREVMIS ou são interações medicamentosas previstas que podem ocorrer com PREVMIS (ver secções 4.3, 4.4, 5.1 e 5.2).

**Tabela 1: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos. Note que a tabela não é extensiva mas indica exemplos de interações clinicamente relevantes. Ver também o texto geral sobre interações medicamentosas acima.**

**A menos que especificado, os estudos de interação foram realizados com letermovir oral sem ciclosporina. Por favor note que o potencial para interação e consequências clínicas podem ser diferentes dependendo se letermovir for administrado por via oral ou intravenosa e se é utilizado concomitantemente com ciclosporina. Quando é alterada a via de administração, ou se for alterado o imunossupressor, devem ser revistas as recomendações relativas à administração concomitante.**

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVMIS</b>
<b>Antibióticos</b>		
nafcilina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Nafcilina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVMIS e nafcilina não é recomendada.
<b>Antifúngicos</b>		
fluconazol (400 mg dose única)/lettermovir (480 mg dose única)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Interação no estado estacionário não estudada. Esperado: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Não é necessário ajuste posológico.



<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
itraconazol (200 mg uma vez por dia PO)/letermovir (480 mg uma vez por dia PO)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Não é necessário ajuste posológico.
posaconazol <sup>‡</sup> (300 mg dose única)/letermovir (480 mg por dia)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Não é necessário ajuste posológico.
voriconazol <sup>‡</sup> (200 mg duas vezes por dia)/ letermovir (480 mg por dia)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (indução do CYP2C9/19)	Se for necessária a administração concomitante, é recomendada TDM do voriconazol nas 2 primeiras semanas após iniciar e após terminar letermovir, bem como após alterar a via de administração de letermovir ou do imunossupressor.
<b>Antimicobacterianos</b>		
rifabutina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e rifabutina não é recomendada.
rifampicina		
(600 mg dose única PO)/ letermovir (480 mg dose única PO)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (inibição da OATP1B1/3 e/ou gp-P)	
(600 mg dose única intravenosa)/ letermovir (480 mg dose única PO)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (inibição da OATP1B1/3 e/ou gp-P)	Doses múltiplas de rifampicina diminuem as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e rifampicina não é recomendada.
(600 mg dose única PO)/ letermovir (480 mg uma vez por dia PO)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Adição de inibição de OATP1B1/3 e/ou gp-P e indução de gp-P/UGT)	
(600 mg uma vez por dia PO (24 horas após rifampicina)) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg uma vez por dia PO)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (indução da gp-P/UGT)	

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Antipsicóticos</b>		
tioridazina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Tioridazina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e tioridazina não é recomendada.
<b>Antagonistas da endotelina</b>		
bosentano	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Bosentano pode diminuir as concentrações plasmáticas do letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e bosentano não é recomendada.
<b>Antivirais</b>		
aciclovir <sup>‡</sup> (400 mg dose única)/ lettermovir (480 mg por dia)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Não é necessário ajuste posológico.
valaciclovir	Interação não estudada. Esperado: ↔ valaciclovir	Não é necessário ajuste posológico.
<b>Produtos à base de plantas</b>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Hipericão pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e hipericão é contraindicada.
<b>Medicamentos VIH</b>		
efavirenz	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)  ↑ ou ↓ efavirenz (inibição ou indução do CYP2B6)	Efavirenz pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e efavirenz não é recomendada.
etravirina, nevirapina, ritonavir, lopinavir	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Estes antivirais podem diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS com estes antivirais não é recomendada.

Medicamento concomitante	Efeito na concentração <sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
<b>Inibidores da HMG-CoA redutase</b>		
atorvastatina <sup>‡</sup> (20 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	<p>↑ atorvastatina AUC 3,29 (2,84; 3,82) C<sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)</p> <p>(inibição do CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Devem ser cuidadosamente monitorizadas as reações adversas associadas a estatinas tais como miopatia. A dose de atorvastatina não deve exceder os 20 mg por dia quando administrado concomitantemente com PREVYMIS<sup>#</sup>.</p> <p>Ainda que não tenha sido estudado, é esperado que a magnitude no aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina seja maior quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina do que quando administrado isoladamente. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a atorvastatina é contraindicada.</p>
sinvastatina, pitavastatina, rosuvastatina	<p>Interação não estudada Esperado: ↑ inibidores da HMG-CoA redutase</p> <p>(inibição do CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Letermovir pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas destas estatinas. Não é recomendada a utilização concomitante com PREVYMIS isoladamente.</p> <p>Quando PREVYMIS é administrado com ciclosporina, a utilização destas estatinas é contraindicada.</p>
fluvastatina, pravastatina	<p>Interação não estudada. Esperado: ↑ inibidores da HMG-CoA redutase</p> <p>(inibição do BCRP e/ou OATP1B1/3)</p>	<p>Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de estatinas.</p> <p>Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com estas estatinas, pode ser necessário a redução da dose da estatina<sup>#</sup>. Devem ser cuidadosamente monitorizadas as reações adversas associadas a estatinas tais como miopatia.</p> <p>Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, pravastatina não é recomendada, enquanto que para fluvastatina pode ser necessária redução da dose<sup>#</sup>. Devem ser cuidadosamente monitorizadas reações adversas associadas com estatinas, tais como miopatia.</p>
<b>Imunosupressores</b>		
ciclosporina (50 mg dose única)/ letermovir (240 mg por dia)	<p>↑ ciclosporina AUC 1,66 (1,51; 1,82) C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (inibição do CYP3A)</p>	<p>Se PREVYMIS for administrado concomitantemente com ciclosporina, a dose de PREVYMIS deve ser reduzida para 240 mg uma vez por dia (ver secções 4.2 e</p>

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
ciclosporina (200 mg dose única)/ letermovir (240 mg por dia)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (inibição do OATP1B1/3)	5.1).  Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de ciclosporina no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de ciclosporina deve ser ajustada#.
micofenolato de mofetil (1 g dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↔ ácido micofenólico AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Não é necessário ajuste posológico.
sirolímus <sup>‡</sup> (2 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ sirolímus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (inibição do CYP3A)  Interação não estudada. Esperado: ↔ letermovir	Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de sirolímus no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de sirolímus deve ser ajustada#. É recomendada a monitorização frequente das concentrações de sirolímus ao iniciar e descontinuar a administração concomitante de ciclosporina com PREVYMIS.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, consultar também a informação de prescrição de sirolímus para recomendações específicas de dosagem na utilização de sirolímus com ciclosporina.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a magnitude do aumento das concentrações de sirolímus pode ser superior do que com PREVYMIS isoladamente.
tacrolímus (5 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ tacrolímus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (inibição de CYP3A)	Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de tacrolímus no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de tacrolímus deve ser ajustada#.
tacrolímus (5 mg dose única)/ letermovir (80 mg duas vezes por dia)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1)	

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Contraceptivos orais</b>		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) dose única/ letermovir (480 mg por dia)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)  ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)	Não é necessário ajuste posológico.
Outros esteroides contraceptivos orais de ação sistêmica	Risco de ↓ dos esteroides contraceptivos.	Letermovir pode reduzir as concentrações plasmáticas de outros esteroides contraceptivos orais afetando assim a sua eficácia. Para que seja assegurado um efeito contraceptivo adequado com um contraceptivo oral, devem ser escolhidos medicamentos contendo EE ou LNG.
<b>Medicamentos antidiabéticos</b>		
repaglinida	Interação não estudada. Esperado: ↑ ou ↓ repaglinida  (indução do CYP2C8, inibição do CYP2C8 e OATP1B)	Letermovir pode aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de repaglinida. (O efeito real não é conhecido).  A utilização concomitante não é recomendada.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, é esperado que as concentrações plasmáticas de repaglinida sejam superiores devido à inibição adicional do OATP1B pela ciclosporina. A utilização concomitante não é recomendada <sup>#</sup> .
glibenclamida	Interação não estudada. Esperado: ↑ glibenclamida  (inibição do OATP1B/3 Inibição CYP3A, indução CYP2C9)	Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de glibenclamida.  É recomendada a monitorização frequente das concentrações de glucose nas 2 primeiras semanas após iniciar e após terminar letermovir, bem como após alterar a via de administração de letermovir.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, consultar também a informação de prescrição da glibenclamida para recomendações específicas sobre dosagem.
<b>Medicamentos antiepiléticos (ver também o texto geral)</b>		
carbamazepina, fenobarbital	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Carbamazepina ou fenobarbital podem diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e carbamazepina ou fenobarbital não é recomendada.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
fenitoína	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)  ↓ fenitoína  (indução do CYP2C9/19)	Fenitoína pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir.  Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas de fenitoína.  A administração concomitante de PREVYMIS e fenitoína não é recomendada.
<b>Anticoagulantes orais</b>		
varfarina	Interação não estudada. Esperado: ↓ varfarina  (indução do CYP2C9)	Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas de varfarina.  A monitorização frequente da Razão Normalizada Internacional (INR) deve ser efetuada enquanto a varfarina é administrada concomitantemente com PREVYMIS <sup>#</sup> . É recomendada monitorização nas 2 primeiras semanas após iniciar ou após terminar letermovir, bem como após alterar a via de administração de letermovir ou imunossupressor.
dabigatrano	Interação não estudada. Esperado: ↓ dabigatrano  (indução da gp-P intestinal)	Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas de dabigatrano e pode diminuir a eficácia de dabigatrano. A utilização concomitante de dabigatrano deve ser evitada devido ao risco de diminuição de eficácia de dabigatrano.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, o dabigatrano é contraindicado.
<b>Sedativos</b>		
midazolam (1 mg dose única intravenosa)/ letermovir (240 mg uma vez por dia PO)  midazolam (2 mg dose única PO) / letermovir (240 mg uma vez por dia PO)	↑ midazolam intravenoso: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  PO: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (inibição do CYP3A)	Deve ser efetuada monitorização clínica cuidada de depressão respiratória e/ou sedação prolongada durante a administração concomitante de PREVYMIS com midazolam. Deve ser considerado o ajuste de dose de midazolam <sup>#</sup> . O aumento da concentração plasmática de midazolam pode ser maior quando midazolam oral é administrado com letermovir em doses clínicas do que com a dose estudada.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Agonistas opioides</b>		
Exemplos: alfentanilo, fentanilo	Interação não estudada. Esperado: ↑ opioides metabolizados pelo CYP3A  (inibição do CYP3A)	É recomendada a monitorização frequente de reações adversas relacionadas com estes medicamentos durante a administração concomitante. Pode ser necessário o ajuste de dose dos opioides metabolizados pelo CYP3A <sup>#</sup> (ver secção 4.4). A monitorização é também recomendada se a via de administração for alterada. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a magnitude do aumento das concentrações plasmáticas dos opioides metabolizados pelo CYP3A pode ser superior. Deve ser feita monitorização cuidada para depressão respiratória e/ou sedação prolongada durante a administração concomitante de PREVYMIS em associação com ciclosporina e alfentanilo ou fentanilo. Consultar a respetiva informação de prescrição (ver secção 4.4).
<b>Medicamentos anti-arrítmicos</b>		
amiodarona	Interação não estudada. Esperado: ↑ amiodarona  (primariamente inibição do CYP3A e inibição ou indução do CYP2C8)	Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de amiodarona.  É recomendada a monitorização frequente de reações adversas relacionadas com amiodarona durante a administração concomitante. Deve ser efetuada a monitorização das concentrações de amiodarona regularmente durante a administração concomitante com PREVYMIS <sup>#</sup> .
quinidina	Interação não estudada. Esperado: ↑ quinidina  (inibição do CYP3A)	Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de quinidina.  Deve ser feita monitorização cuidada durante a administração de PREVYMIS com quinidina. Consultar a respetiva informação de prescrição <sup>#</sup> .
<b>Medicamentos cardiovasculares</b>		
digoxina <sup>‡</sup> (0,5 mg dose única)/ letermovir (240 mg duas vezes por dia)	↔ digoxina AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (indução gp-P)	Não é necessário ajuste posológico.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Inibidores da bomba de prótons</b>		
omeprazol	Interação não estudada. Esperado: ↓omeprazol  (indução do CYP2C19)  Interação não estudada. Esperado: ↔ letermovir	Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP2C19.  Pode ser necessário monitorização clínica e ajuste de dose.
pantoprazol	Interação não estudada. Esperado: ↓ pantoprazol  (provavelmente devido a indução do CYP2C19)  Interação não estudada. Esperado: ↔ letermovir	Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP2C19.  Pode ser necessário monitorização clínica e ajuste de dose.
<b>Agentes promotores do estado de vigília</b>		
modafinil	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Modafinil pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e modafinil não é recomendada.
<p>*Esta tabela não é exaustiva.  <sup>†</sup> ↓ =diminuição, ↑ =aumento  ↔ =sem alteração clinicamente relevante  <sup>‡</sup>Estudo de interação unidirecional para avaliar o efeito de letermovir nos medicamentos concomitantes.  <sup>§</sup> Estes dados correspondem ao efeito da rifampicina no letermovir 24 horas após a dose final de rifampicina.  <sup>#</sup>Consultar a respetiva informação de prescrição.</p>		

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de letermovir em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

PREVYMIS não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

##### Amamentação

Desconhece-se se letermovir é excretado no leite humano.



Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de letermovir no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com PREVYMIS tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não foram evidenciados efeitos na fertilidade de ratos fêmea. Foi observada toxicidade testicular irreversível e compromisso da fertilidade em ratos macho, mas não em murganhos macho e macacos macho.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de PREVYMIS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foi notificada em alguns doentes fadiga e vertigens durante o tratamento com PREVYMIS, que pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança de PREVYMIS foi baseada no ensaio clínico de Fase 3 (P001) em recetores de TCEH que receberam PREVYMIS ou placebo até à Semana 14 após transplante e que foram seguidos para avaliação da segurança até à Semana 24 após transplante (ver secção 5.1).

As reações adversas mais frequentemente notificadas, que ocorreram em pelo menos 1 % dos indivíduos no grupo de PREVYMIS e com uma frequência superior ao grupo do placebo foram: náuseas (7,2 %), diarreia (2,4 %) e vômitos (1,9 %).

As reações adversas mais frequentemente notificadas que levou à descontinuação de PREVYMIS foram náuseas (1,6 %), vômitos (0,8 %) e dor abdominal (0,5 %).

##### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas seguintes foram identificadas em doentes a tomar PREVYMIS em ensaios clínicos. As reações adversas estão listadas em baixo por sistema de classe de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); ou muito raros ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 2: Reações adversas identificadas com PREVYMIS**

<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	hipersensibilidade
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Pouco frequentes	apetite diminuído
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Pouco frequentes	disgeusia, cefaleia
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	náuseas, diarreia, vômitos
Pouco frequentes	dor abdominal
<i>Afecções hepatobiliares</i>	
Pouco frequentes	alaninaminotransferase aumentada,

	aspartataminotransferase aumentada
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	espasmos musculares
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	creatininemia aumentada
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Pouco frequentes	fadiga, edema periférico

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe experiência de sobredosagem com PREVYMIS em seres humanos. Durante os ensaios clínicos de Fase 1, 86 indivíduos saudáveis receberam doses entre 720 mg/dia a 1440 mg/dia de PREVYMIS até 14 dias. O perfil de reações adversas foi semelhante ao da dose clínica de 480 mg/dia. Não existe um antídoto específico para sobredosagem com PREVYMIS. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para reações adversas e que seja instituído tratamento sintomático apropriado.

É desconhecido se a diálise resulta em remoção significativa de PREVYMIS da circulação sistémica.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais de uso sistémico, antivirais de ação direta, código ATC: J05AX18

#### Mecanismo de ação

O letermovir inibe o complexo terminase do ADN do CMV que é necessário para a clivagem e montagem do novo ADN viral. O letermovir afeta a formação de unidades de genoma específicas e interfere com a maturação do virião.

#### Atividade antiviral

O valor EC<sub>50</sub> mediano de letermovir contra vários isolados clínicos de CMV num modelo de infeção de cultura celular foi 2,1 nm (intervalo de 0,7 nm a 6,1 nm, n=74).

#### Resistência viral

##### *Em cultura de células*

Os genes de CMV UL51, UL56 e UL89 codificam subunidades da terminase do ADN do CMV. Têm sido confirmadas em cultura celular mutações de CMV com sensibilidade reduzida ao letermovir. Os valores de EC<sub>50</sub> para mutações de CMV recombinante que expressam o mapa de substituições para pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) e pUL89 (N320H, D344E) foram 1,6 a <10 vezes superiores aos dos vírus referência *wild-type*; é pouco provável que estas substituições sejam clinicamente relevantes. Os valores de EC<sub>50</sub> para estas mutações de CMV recombinante que expressam as substituições N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S e R369T de pUL56 foram 10 a

9300 vezes superiores aos dos vírus referência *wild-type*; algumas destas substituições foram observadas em doentes que experienciaram falência da profilaxia em ensaios clínicos (ver abaixo).

#### *Em ensaios clínicos*

Num ensaio de Fase 2b, que avaliou as doses de letermovir em 60, 120 ou 240 mg/dia ou placebo até 84 dias em 131 recetores TCEH, foi efetuada a análise da sequência de ADN de uma região específica do UL56 (aminoácidos 231 a 369), em amostras obtidas de 12 indivíduos tratados com letermovir que experienciaram falência da profilaxia, e para os quais as amostras estavam disponíveis para análise. Um indivíduo (que recebeu 60 mg/dia) tinha uma variação genotípica (VG) de resistência ao letermovir (V236M).

Num ensaio de Fase 3 (P001), foi efetuada a análise da sequência de ADN de toda a região codificada UL56 e UL89 em amostras obtidas de 40 indivíduos tratados com letermovir na população FAS que experienciou falência da profilaxia e para os quais as amostras estavam disponíveis para análise. Dois indivíduos tinham VGs resistentes ao letermovir detetadas, ambos com substituições com mapeamento para pUL56. Um indivíduo tinha a substituição V236M e o outro indivíduo tinha a substituição E237G. Um indivíduo adicional, com ADN do CMV basal detetável (e portanto não fazia parte da população FAS), tinha substituições de pUL56, C325W e R369T, detetadas após a descontinuação de letermovir.

#### Resistência cruzada

A resistência cruzada não é provável em medicamentos com diferentes mecanismos de ação. Letermovir é ativo contra populações virais com substituições que conferem resistência aos inibidores da polimerase do ADN do CMV (ganciclovir, cidofovir e foscarnet). Um painel de estirpes de CMV recombinante com substituições que conferem resistência ao letermovir foi completamente suscetível a cidofovir, foscarnet e ganciclovir com a exceção de uma estirpe recombinante com a substituição de pUL56 E237G que confere uma redução de 2,1 vezes da suscetibilidade ao ganciclovir relativamente ao *wild-type*.

#### Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de letermovir, em doses até 960 mg administradas por via intravenosa, no intervalo QTc foi avaliado num ensaio clínico, aleatorizado, de dose única, controlado com placebo e ativo (moxifloxacina 400 mg por via oral), de 4 períodos cruzados em 38 voluntários saudáveis. O letermovir não provoca o aumento do intervalo QTc de uma forma clinicamente relevante após administração de uma dose intravenosa de 960 mg, com concentrações plasmáticas aproximadamente 2 vezes superiores às da dose intravenosa de 480 mg.

#### Eficácia e segurança clínica

##### *Adultos CMV-positivos recetores [R+] de um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas*

Para avaliar a profilaxia com letermovir na estratégia de prevenção da infeção ou doença por CMV, a eficácia de letermovir foi avaliada num ensaio de Fase 3 (P001) multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo em adultos CMV-seropositivos recetores [R+] de um TCEH alogénico. Os indivíduos foram aleatorizados (2:1) para receber letermovir numa dose de 480 mg uma vez por dia, ajustada a 240 mg quando administrado concomitantemente com ciclosporina, ou placebo. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação e risco (elevado vs baixo) de reativação do CMV no momento de entrada no estudo. O letermovir foi iniciado após TCEH (Dia 0-28 após transplante) e continuado até à Semana 14 após transplante. O letermovir foi administrado quer por via oral quer por via IV; a dose de letermovir foi a mesma independentemente da via de administração. Os indivíduos foram monitorizados desde a Semana 14 após transplante para *endpoint* de eficácia primário, com seguimento continuado até às Semana 48 após transplante.

Os indivíduos foram monitorizados para ADN-CMV semanalmente até à Semana 14 após transplante e a cada duas semanas a partir daí até à Semana 24 após transplante, sendo iniciado tratamento

convencional preemptivo anti-CMV se a quantidade de ADN-CMV no sangue fosse considerada clinicamente significativa. Os indivíduos fizeram seguimento continuado até à Semana 48 após transplante.

De 565 indivíduos tratados, 373 indivíduos receberam letermovir (incluindo 99 indivíduos que receberam pelo menos uma dose intravenosa) e 192 receberam placebo (incluindo 48 indivíduos que receberam pelo menos uma dose intravenosa). O tempo mediano para iniciar letermovir foi 9 dias após transplante. Trinta e sete por cento (37%) dos indivíduos estavam em fase pós-*engraftment*. A idade mediana era 54 anos (intervalo: 18 a 78 anos); 56 (15,0%) indivíduos tinham 65 anos de idade ou mais; 58% eram homens; 82% eram Caucasianos; 10% eram Asiáticos; 2% eram negros ou africanos; e 7% eram Hispânicos ou Latinos. Cinquenta por cento dos indivíduos receberam um regime mieloablativo, 52% estavam a receber ciclosporina e 42% estavam a receber tacrolímus como terapêuticas de base. As razões mais frequentes para transplante foram leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mielodisplásica (15%) e linfoma (13%). Doze por cento (12%) dos indivíduos eram positivos para ADN CMV de início.

31% dos indivíduos tinham de base um maior risco de reativação definido por um ou mais dos seguintes critérios: dador com antígeno leucocitário humano (HLA) relacionado (familiar) com pelo menos uma disparidade num dos três *loci* dos genes-HLA: HLA-A, -B ou -DR, dador haploidêntico; dador não relacionado com pelo menos uma disparidade num dos quatro *loci* dos genes-HLA: HLA-A, -B, -C ou -DRB1; utilização de sangue do cordão umbilical como fonte de células estaminais; utilização de enxertos com depleção *ex-vivo* de células-T; Doença de Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) de Grau 2 ou superior, necessitando de corticoterapia sistémica.

#### *Endpoint de eficácia primário*

O *endpoint* de eficácia primário na infeção por CMV clinicamente significativa no P001 foi definido pela incidência de deteção de ADN CMV no sangue levando a tratamento preemptivo (TPE) anti-CMV ou ocorrência de doença por CMV em órgão-alvo. Foi utilizada uma abordagem Não-Completo=Falência (NC=F), em que indivíduos que descontinuaram o estudo antes da Semana 24 após o transplante ou um resultado em falta na Semana 24 após o transplante foram contados como falências.

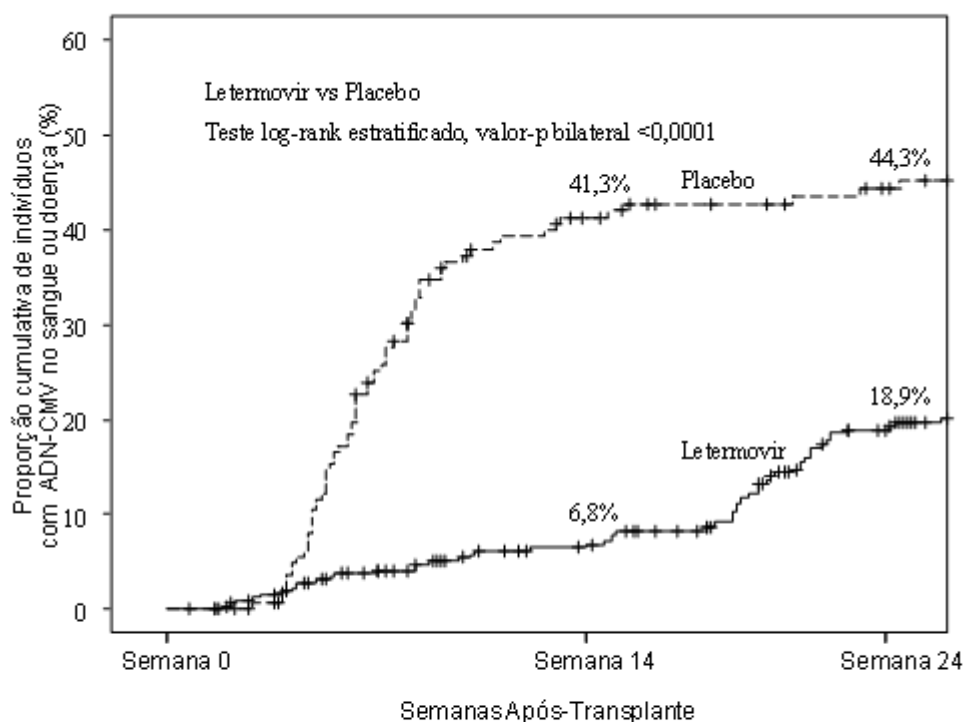
Letermovir demonstrou eficácia superior em relação ao placebo na análise do *endpoint* primário, tal como demonstrado na Tabela 3. A diferença no tratamento estimada de -23,5% foi estatisticamente significativa (valor-p unilateral <0,0001).

**Tabela 3: P001: Resultados de eficácia em recetores TCEH (Abordagem NC=F, População FAS)**

Parâmetro	Letemovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Endpoint de eficácia primário (Proporção de indivíduos que falhou a profilaxia à Semana 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Razões de Falência <sup>†</sup>		
Infeção CMV clinicamente significativa	57 (17,5)	71 (41,8)
ADN CMV no sangue com TPE anti-CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Doença por CMV em órgão alvo	5 (1,5)	3 (1,8)
Descontinuou o estudo	56 (17,2)	27 (15,9)
Resultado em falta	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferença no tratamento ajustada por classe (Letemovir-Placebo) <sup>§</sup>		
Diferença (95% IC)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Valor-p	<0,0001	
<sup>†</sup> As categorias de falência são mutuamente exclusivas e com base na hierarquia das categorias na ordem apresentada. <sup>§</sup> Foram calculados ICs 95% e valor-p para as diferenças no tratamento em percentagem de resposta utilizando um método de Mantel-Haenszel ajustado por classe com a diferença ponderada pela média harmónica do tamanho da amostra por braço para cada estrato (risco elevado ou baixo). Foi utilizado um valor-p unilateral $\leq 0,0249$ para declarar significância estatística. FAS=Análise completa da população; FAS inclui indivíduos aleatorizados que receberam pelo menos uma dose de medicamento no estudo e exclui doentes com ADN CMV detetável de base. Abordagem relativamente aos valores em falta: abordagem Não completou=Falência (NC=F). Com a abordagem NC=F, a falência foi definida como todos os indivíduos com infeção por CMV clinicamente significativa ou que descontinuaram precocemente o estudo ou que tinham um resultado em falta durante a janela de visita à Semana 24 após transplante. N= número de indivíduos em cada grupo de tratamento. n (%) = Número (percentagem) de indivíduos em cada sub-categoria. Nota: A proporção de indivíduos com ADN viral de CMV detetável no Dia 1 que desenvolveram infeção por CMV clinicamente significativa no grupo do letermovir foi 64,6% (31/48) comparado com 90,9% (20/22) no grupo placebo até à Semana 24 após transplante. A diferença estimada (IC 95% para a diferença) foi -26,1% (-45,9%, -6,3%), com um valor-p nominal unilateral $< 0,0048$ .		

Os fatores associados a ADN-CMV no sangue após Semana 14 após transplante, entre os indivíduos tratados com letermovir incluíram risco elevado de reativação do CMV de base, DECH, utilização de corticosteroides e dador seronegativo para CMV.

**Figura 1: P001: Gráfico de Kaplan-Meier do tempo para iniciar TPE anti-CMV ou início de doença de CMV em órgão-alvo até à Semana 24 após transplante em recetores TCEH (população FAS)**

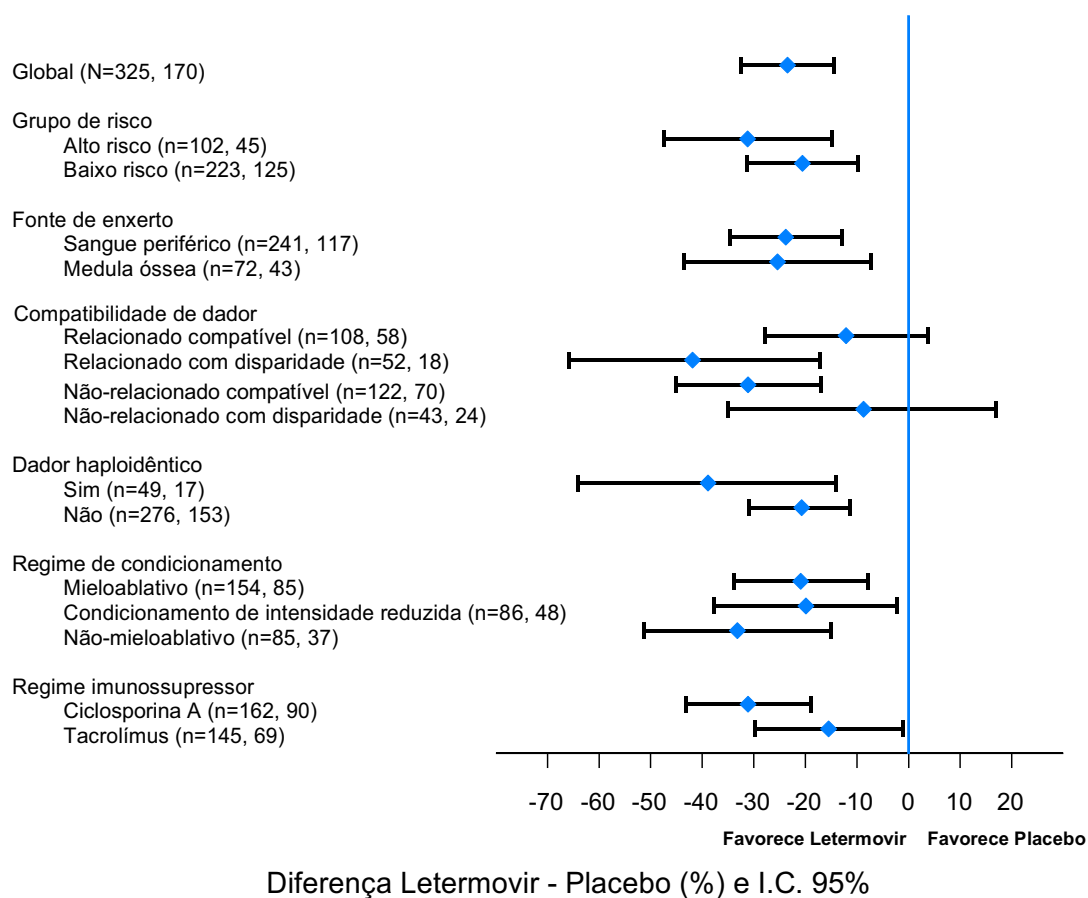


Número de Indivíduos em Risco			
— Letermovir	325	270	212
-- Placebo	170	85	70

Não houve diferenças na incidência ou no tempo para *engraftment* entre PREVYMIS e os grupos placebo.

A eficácia favoreceu de forma consistente o letermovir nos subgrupos incluindo risco baixo e elevado de reativação do CMV, regimes de condicionamento e regimes imunossuppressores concomitantes (ver Figura 2).

**Figura 2: P001: Gráfico em floresta da proporção de indivíduos que iniciam TPE anti-CMV ou com doença por CMV em órgão-alvo até à Semana 24 após transplante por grupo (abordagem NC=F, população FAS)**



NC=F, Não completou=Falência. Com abordagem NC=F, os indivíduos que descontinuaram o estudo antes da Semana 24 após transplante ou que tinham um resultado em falta à Semana 24 após transplante foram considerados com falências.

### População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com PREVYMIS em um ou mais subgrupos da população pediátrica na profilaxia da infeção por citomegalovírus (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de letermovir foi caracterizada após administração oral e intravenosa a indivíduos saudáveis e recetores TCEH. A exposição ao letermovir aumentou de uma forma superior à proporção de dose tanto com a administração oral como com a administração intravenosa. O mecanismo mais provável é a saturação/autoinibição do OATP1B1/3.

Em indivíduos saudáveis, os valores da média geométrica no estado estacionário, AUC e  $C_{max}$ , foram 71 500 ng•h/ml e 13 000 ng/ml, respetivamente, com 480 mg uma vez por dia por via oral de letermovir.

Letemovir atingiu o estado estacionário em 9 a 10 dias com uma taxa de acumulação de 1,2 para AUC e 1 para  $C_{max}$ .

Em recetores TCEH, a AUC de letermovir foi estimada utilizando uma análise farmacocinética populacional utilizando os dados de Fase 3 (ver Tabela 4). A diferença na exposição para os vários

regimes de tratamento não é clinicamente relevante; a eficácia foi consistente no intervalo de exposição observado no P001.

**Tabela 4: Valores de AUC do Letermovir (ng•h/ml) em Recetores TCEH**

<b>Regime de tratamento</b>	<b>Mediana (90% Intervalo Preditivo)*</b>
480 mg Oral, sem ciclosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenoso, sem ciclosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg Oral, com ciclosporina	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenoso, com ciclosporina	70 300 (46 200; 106 000)
* Previsões da população post-hoc a partir da análise PK populacional utilizando os dados de Fase 3.	

### Absorção

Letermovir foi absorvido rapidamente com um tempo mediano de concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) de 1,5 a 3,0 horas e declinado de uma forma bifásica. Em recetores TCEH, a biodisponibilidade de letermovir estimada foi de aproximadamente 35% com 480 mg de letermovir uma vez por dia administrado oralmente sem ciclosporina. A variabilidade inter-individual estimada foi de aproximadamente 37%.

#### *Efeito da ciclosporina*

Em recetores TCEH, a administração concomitante de ciclosporina aumentou a concentração plasmática de letermovir devido a inibição do OATP1B. Em doentes, a biodisponibilidade estimada de letermovir foi de aproximadamente 85% com 240 mg de letermovir uma vez por dia administrado oralmente concomitantemente com ciclosporina.

Se o letermovir for administrado concomitantemente com ciclosporina, a dose recomendada de letermovir é 240 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

#### *Efeito dos alimentos*

Em indivíduos saudáveis, a administração oral de 480 mg dose única de letermovir com uma refeição comum com elevado teor em gordura e calorias não teve efeito na exposição global (AUC) e resultou num aumento de aproximadamente 30% do pico de letermovir ( $C_{max}$ ). Letermovir pode ser administrado por via oral com ou sem alimentos tal como foi efetuado nos ensaios clínicos (ver secção 4.2).

### Distribuição

Com base na análise farmacocinética populacional, a média no estado estacionário do volume de distribuição estimada é 45,5 l após administração intravenosa a recetores TCEH.

O letermovir tem uma elevada taxa de ligação (98,2%) às proteínas plasmáticas humanas, independente do intervalo de concentração (3 a 100 mg/l) avaliado *in vitro*. Foi observada alguma saturação com concentrações mais baixas. O fracionamento do sangue para plasma de letermovir é 0,56 e é independente do intervalo de concentração (0,1 a 10 mg/l) avaliado *in vitro*.

Em estudos pré-clínicos de distribuição, o letermovir é distribuído aos órgãos e tecidos com concentração mais elevada observada no trato gastrointestinal, canal biliar e fígado, e concentrações baixas no cérebro.

### Biotransformação

A maioria dos componentes relacionados com letermovir não está alterada no plasma (96,6%). Não são detetados metabolitos major no plasma. O letermovir é parcialmente eliminado por glucuronidação mediada pela UGT1A1/1A3.



## Eliminação

Em indivíduos saudáveis, a média da semivida terminal aparente para o letermovir é aproximadamente 12 horas com 480 mg de letermovir intravenoso. As vias de eliminação primárias de letermovir são a excreção biliar tal como a glucuronidação direta. O processo envolve os transportadores hepáticos de influxo OATP1B1 e 3, seguido glucuronidação catalizada pelo UGT1A1/3.

Com base na análise farmacocinética populacional, a CL aparente de letermovir no estado estacionário estimada é de 4,84 l/h após administração intravenosa de 480 mg em recetores TCEH. A variabilidade inter-individual estimada para a CL é 24,6%.

## Excreção

Após administração oral de letermovir radiomarcado, foi recuperada nas fezes 93,3% da radioatividade. A maior parte de letermovir foi excretado pela via biliar na forma não alterada, com uma quantidade menor (6% da dose) na forma de metabolito acil-glucoronido nas fezes. O acil-glucoronido é instável nas fezes. A excreção de letermovir pela via urinária foi negligenciável (<2% da dose).

## Farmacocinética em populações especiais

### *Compromisso hepático*

A AUC de letermovir não ligado foi aproximadamente 81% e 4-vezes superior em indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B [CP-B], de grau 7-9) e grave (Child-Pugh Classe C [CP-C], de grau 10-15), respetivamente, comparado com indivíduos saudáveis. As alterações na exposição ao letermovir em indivíduos com compromisso hepático moderado não são clinicamente relevantes.

É antecipado um aumento relevante na exposição ao letermovir não ligado em doentes com compromisso hepático moderado associado a compromisso renal moderado ou grave (ver secção 4.2).

### *Compromisso renal*

A AUC de letermovir não ligado foi aproximadamente 115- e 81% superior em indivíduos com compromisso renal moderado (eTFG de 31 a 56,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e grave (eTFG de 11,9 a 28,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), respetivamente, comparado com indivíduos saudáveis. As alterações na exposição ao letermovir devido ao compromisso renal moderado ou grave não foram consideradas clinicamente relevantes. Os indivíduos com doença renal em fase terminal não foram estudados.

### *Peso*

Com base na análise farmacocinética populacional, é estimado que a AUC de letermovir seja 18,7% inferior em indivíduos com peso entre 80-100 kg comparado com indivíduos com peso igual a 67 kg. Esta diferença não é clinicamente relevante.

### *Raça*

Com base na análise farmacocinética populacional, é estimado que a AUC de letermovir seja 33,2% superior em indivíduos de origem Asiática comparando com indivíduos caucasianos. Esta alteração não é clinicamente relevante.

### *Género*

Com base na análise farmacocinética populacional, não existe diferença na farmacocinética de letermovir entre mulheres e homens.

### *Idosos*

Com base na análise farmacocinética populacional, não há efeito da idade na farmacocinética de letermovir. Não é necessário ajuste de dose com base na idade.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade geral

Foi observada toxicidade testicular irreversível apenas em ratos com exposições sistêmicas (AUC)  $\geq 3$  vezes a exposição em humanos na dose humana recomendada (DHR). Esta toxicidade foi caracterizada por degeneração dos tubos seminíferos e oligospermia e detritos celulares no epidídimo, com diminuição do peso testicular e do epidídimo. Não houve toxicidade testicular em ratos em exposições (AUC) semelhantes a exposições humanas na DHR. Não foi observada toxicidade testicular em ratinhos e macacos nas doses testadas mais elevadas, em exposições de até 4 vezes e 2 vezes, respectivamente, as exposições humanas na DHR. Não é conhecida a relevância para o ser humano.

É conhecido que hidroxipropil betadex pode causar vacuolização renal em ratos quando administrado por via intravenosa em doses superiores a 50 mg/kg/dia. Foi observada vacuolização nos rins de ratos aos quais foi administrado letermovir intravenoso numa formulação com 1500 mg/kg/dia do excipiente ciclodextrina hidroxipropil betadex.

#### Carcinogenese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com letermovir.

#### Mutagenicidade

Letermovir não foi genotóxico no conjunto de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo ensaios de mutagenicidade microbiana, aberração cromossômica em células ováricas de hamster chinês e num estudo *in vivo* em micronúcleos de ratos.

#### Reprodução

##### *Fertilidade*

Nos estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, não houve efeito de letermovir na fertilidade das fêmeas. Em ratos macho, foi observada redução da concentração de espermatozoides, redução da motilidade dos espermatozoides e diminuição da fertilidade, com exposição sistêmicas  $\geq 3$  vezes a AUC em humanos na DHR (ver Toxicidade geral).

Em macacos, aos quais foi administrado letermovir, não houve evidência de toxicidade testicular com base na avaliação histopatológica, medição do tamanho testicular, análise hormonal ao sangue (hormona foliculoestimulante, inibina B e testosterona) e avaliação do esperma (contagem, motilidade e morfologia dos espermatozoides) com exposições sistêmicas aproximadamente 2 vezes a AUC em humanos na DHR.

#### Desenvolvimento

Em ratos, foi observada toxicidade materna (incluindo diminuição no ganho de peso) com 250 mg/kg/dia (aproximadamente 11 vezes a AUC na DHR); nos recém-nascidos foi observada diminuição do peso fetal com ossificação retardada, fetos ligeiramente edematosos e aumento da incidência no encurtamento do cordão umbilical e alterações e malformações nas vértebras, costelas e pélvis. Não foram observados efeitos maternos ou de desenvolvimento com a dose de 50 mg/kg/dia (aproximadamente 2,5 vezes a AUC na DHR).

Em coelhos, a toxicidade materna (incluindo mortalidade e abortos) foi observada com doses de 225 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a AUC na DHR); no recém-nascido, foi observado um aumento da incidência de malformações e alterações nas vértebras e costelas.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, letermovir foi administrado por via oral a ratos fêmea prenhas. Não foi observada toxicidade de desenvolvimento até aos níveis de exposição mais elevados que foram testados (2 vezes a AUC na DHR).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)  
Croscarmelose de sódio (E468)  
Povidona (E1201)  
Sílica coloidal anidra (E551)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Triacetina (E1518)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (apenas para os comprimidos de 480 mg) (E172)  
Cera carnaúba (E903)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagens de 28x1 comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária de Poliamida/Alumínio/PVC – Alumínio.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1245/001

EU/1/17/1245/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 8 de janeiro de 2018

Data da última renovação: 24 de agosto de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg concentrado para solução para perfusão  
PREVYMIS 480 mg concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### PREVYMIS 240 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 240 mg (12 ml por frasco para injetáveis) de letermovir.  
Cada ml contém 20 mg de letermovir.

### PREVYMIS 480 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 480 mg (24 ml por frasco para injetáveis) de letermovir.  
Cada ml contém 20 mg de letermovir.

### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 23 mg (1 mmol) de sódio por frasco para injetáveis de 240 mg.  
Este medicamento contém 46 mg (2 mmol) de sódio por frasco para injetáveis de 480 mg.

Cada dose de 240 mg (frasco para injetáveis de 12 ml) deste medicamento contém 1800 mg de hidroxipropilbetadex (ciclodextrina).

Cada dose de 480 mg (frasco para injetáveis de 24 ml) deste medicamento contém 3600 mg de hidroxipropilbetadex (ciclodextrina).

Para informação adicional ver secção 4.2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)  
Líquido límpido, incolor  
pH entre 7 e 8

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

PREVYMIS é indicado na profilaxia da reativação e da doença por citomegalovírus (CMV) em adultos CMV-positivos recetores [R+] de um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH).

Deverão ser tidas em consideração as normas orientadoras acerca do uso apropriado de agentes antivirais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

PREVYMIS deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes que foram sujeitos a um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

## Posologia

PREVYMIS está também disponível para administração oral (240 mg e 480 mg comprimidos revestidos por película).

PREVYMIS comprimidos e concentrado para solução para perfusão pode ser utilizado de forma intercambiável de acordo com a orientação do médico e sem necessidade de ajuste de dose.

A dose recomendada de PREVYMIS é de 480 mg uma vez por dia.

PREVYMIS deve ser iniciado após um TCEH. PREVYMIS pode ser iniciado no dia do transplante ou até 28 dias após o transplante. PREVYMIS pode ser iniciado antes ou depois do enxerto. Profilaxia com PREVYMIS deve continuar durante 100 dias após o transplante.

A segurança e eficácia de letermovir utilizado durante períodos superiores a 100 dias não foram estudadas em ensaios clínicos. A profilaxia prolongada com letermovir, por mais de 100 dias após transplante, pode ser benéfica em alguns doentes com risco elevado de reativação tardia do CMV (ver secção 5.1). A utilização da profilaxia com letermovir por mais de 100 dias necessita de uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco.

### *Ajuste de dose*

Se PREVYMIS for administrado concomitantemente com ciclosporina, a dose de PREVYMIS deve ser reduzida para 240 mg uma vez por dia (ver secções 4.5 e 5.2).

- Se a ciclosporina for iniciada após o início de PREVYMIS, a dose seguinte de PREVYMIS deve ser reduzida para 240 mg uma vez por dia.
- Se a ciclosporina for descontinuada após iniciar PREVYMIS, a próxima dose de PREVYMIS deve ser aumentada para 480 mg uma vez por dia.
- Se a dose de ciclosporina for temporariamente interrompida devido a níveis elevados de ciclosporina, não é necessário o ajuste posológico de PREVYMIS.

### *Dose em falta*

Se houver uma dose em falta, esta deve ser dada ao doente assim que possível. Se estiver na hora da próxima dose, omitir a dose em falta e manter o esquema posológico normal. Não administrar uma dose a dobrar nem administrar mais do que a dose prescrita.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de PREVYMIS com base na idade (ver secções 5.1 e 5.2).

### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de PREVYMIS com base no compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) a moderado (Child-Pugh Classe B). PREVYMIS não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Class C) (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático e renal combinado*

PREVYMIS não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado combinado com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é recomendado qualquer ajuste posológico PREVYMIS em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não pode ser feita uma recomendação posológica para doentes com doença renal em fase terminal (DRT) com ou sem diálise. A eficácia e segurança não foram ainda demonstradas em doentes com doença renal em fase terminal.

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão contém hidroxipropil betadex. A exposição clínica esperada ao hidroxipropil betadex com a administração intravenosa de letermovir é de aproximadamente 3600 mg/dia para uma dose de letermovir de 480 mg. Não houve casos de lesão renal causada pelo hidroxipropil betadex em ensaios no homem com letermovir administrado por via intravenosa com durações de tratamento de até 47 dias. Em doentes com compromisso renal moderado a grave (*clearance* da creatinina inferior a 50 ml/min) a receber PREVYMIS, pode ocorrer acumulação de hidroxipropil betadex (ver secção 5.3). Os níveis de creatinina sérica devem ser cuidadosamente monitorizados nestes doentes.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de PREVYMIS em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

#### Modo de administração

Apenas para administração intravenosa.

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão requer diluição (ver secção 6.6) antes de administrar.

A solução diluída de PREVYMIS tem de ser administrada através de um filtro em linha estéril de polietersulfona (PES) de 0,2 micron ou 0,22 micron. Não administrar a solução diluída através de um outro filtro que não um filtro em linha estéril de polietersulfona (PES) de 0,2 micron ou 0,22 micron.

PREVYMIS deve ser administrado apenas por perfusão intravenosa. PREVYMIS não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Após diluição, PREVYMIS deve ser administrado por perfusão intravenosa via cateter venoso periférico ou central, durante um período total de aproximadamente 60 minutos. Deve ser administrado todo o conteúdo do saco intravenoso.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante com pimozida (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante com alcaloides ergotamínicos (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante com hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

Quando letermovir é associado à ciclosporina:

Utilização concomitante de dabigatran, atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina ou pivastatina é contraindicada (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Monitorização do ADN CMV

A segurança e eficácia de letermovir foram estabelecidas em doentes com resultado negativo no teste de ADN CMV antes de iniciar a profilaxia. O ADN CMV foi monitorizado todas as semanas até à Semana 14 após transplante e a cada duas semanas a partir daí até à Semana 24. Nos casos em que a quantidade do ADN CMV no sangue era clinicamente significativa ou de doença por CMV, a profilaxia com letermovir foi suspensa e foi iniciada terapêutica ou tratamento preemptivo (TPE) convencional. Nos doentes para os quais a profilaxia com letermovir foi iniciada e o teste de ADN CMV de base deu posteriormente positivo, pôde ser continuada a profilaxia se não tivessem sido cumpridos os critérios para TPE (ver secção 5.1).

## Risco de reações adversas ou diminuição do efeito terapêutico devido a interações medicamentosas

O uso concomitante de PREVYMIS e certos medicamentos pode resultar em interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente relevantes, que podem levar a:

- possíveis reações adversas clinicamente relevantes devido a uma exposição superior aos medicamentos concomitantes ou a letermovir.
- diminuição significativa da concentração plasmática de medicamentos concomitantes, que pode levar à redução do efeito terapêutico do medicamento concomitante.

Ver na Tabela 1 os passos para prevenir ou gerir estas interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente relevantes, incluindo recomendações posológicas (ver secções 4.3 e 4.5).

## Interações medicamentosas

PREVYMIS deve ser utilizado com precaução com medicamentos que são substratos do CYP3A, com margens terapêuticas estreitas (por ex.: alfentanilo, fentanilo e quinidina) uma vez que a administração concomitante pode resultar num aumento da concentração plasmática de substratos do CYP3A. É recomendada a monitorização cuidada e/ou ajuste de dose de substratos do CYP3A administrados concomitantemente (ver secção 4.5).

É geralmente recomendada o aumento da monitorização da ciclosporina, tacrolímus e sirolímus, nas duas primeiras semanas após iniciar e depois de terminar letermovir (ver secção 4.5) bem como após alterar a via de administração de letermovir.

Letermovir é um indutor moderado de enzimas e transportadores. A indução pode dar origem a redução da concentração plasmática de alguns medicamentos metabolizados e transportados (ver secção 4.5). Desta forma, é recomendada a monitorização medicamentosa (TDM) para o voriconazol.

A utilização concomitante de dabigatranos deve ser evitada devido ao risco de redução da eficácia do dabigatranos.

Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos transportados pelo OATP1B1/3 tais como muitas das estatinas (ver secção 4.5 e Tabela 1).

## Administração através de um filtro em linha estéril de PES de 0,2 ou 0,22 micron

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão pode conter algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas relacionadas com o produto. A administração da solução diluída de PREVYMIS requer a utilização de um filtro em linha estéril de PES de 0,2 ou 0,22 micron, independentemente de estas partículas relacionadas com o produto serem visíveis no frasco para injetáveis ou na solução diluída (ver secções 4.2 e 6.6).

## Excipientes

### Sódio

Este medicamento contém 23 mg (ou 1 mmol) de sódio por frasco para injetáveis de 240 mg, equivalente a 1,15% da dose máxima diária de 2 g recomendada pela OMS para um adulto. Deve ser tido em consideração em doentes com dieta controlada de sódio.

Este medicamento contém 46 mg (ou 2 mmol) de sódio por frasco para injetáveis de 480 mg, equivalente a 2,30% da dose máxima diária de 2 g recomendada pela OMS para um adulto. Deve ser tido em consideração em doentes com dieta controlada de sódio.

### Ciclodextrina

Este medicamento contém 1800 mg de hidroxipropilbetadex (ciclodextrina) por frasco para injetáveis de 12 ml (dose de 240 mg).



Este medicamento contém 3600 mg de hidroxipropilbetadex (ciclodextrina) por frasco para injetáveis de 24 ml (dose de 480 mg).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

##### Informação geral sobre as diferenças na exposição entre os diferentes regimes de tratamento com letermovir

- A exposição plasmática esperada de letermovir difere consuante o regime terapêutico utilizado (ver tabela na secção 5.2). Desta forma, as consequências clínicas das interações medicamentosas do letermovir vão depender do regime de letermovir utilizado, e se o letermovir está ou não associado à ciclosporina.
- A associação de ciclosporina e letermovir pode levar a efeitos potenciados ou adicionais dos medicamentos concomitantes quando comparado com letermovir isoladamente (ver Tabela 1).

##### Efeito de outros medicamentos no letermovir

As vias de eliminação do letermovir *in vivo* são a excreção biliar e a glucoronidação. A importância relativa destas vias de eliminação não é conhecida. As duas vias de eliminação envolvem a absorção ativa para o hepatócito através dos transportadores de captação hepáticos OATP1B1/3. Após absorção, a glucoronidação de letermovir é mediada pelo UGT1A1 e 3. Aparentemente, letermovir é também sujeito a um efluxo hepático e intestinal mediado pela gp-P e BCRP (ver secção 5.2).

##### Indutores de enzimas metabolizadoras e transportadores de medicamentos

A administração concomitante de PREVYMIS (com ou sem ciclosporina) com indutores potentes ou moderados de transportadores (ex. gp-P) e/ou enzimas (ex. UGTs) não é recomendada, uma vez que pode levar a exposição subterapêutica ao letermovir (ver Tabela 1).

- Exemplos de indutores potentes incluem rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hipericão (*Hypericum perforatum*), rifabutina e fenobarbital.
- Exemplos de indutores moderados incluem tioridazina, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz e etravirina.

A administração concomitante com rifampicina resultou num aumento inicial das concentrações plasmáticas de letermovir (devido à inibição do OATP1B1/3 e/ou da gp-P), não clinicamente relevante, seguido de diminuições clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de letermovir (devido à indução da gp-P/UGT) com administração concomitante continuada (ver Tabela 1).

##### Efeitos adicionais de outros medicamentos no letermovir relevantes quando em associação com ciclosporina

###### *Inibidores do OATP1B1 ou 3*

A administração concomitante de PREVYMIS com medicamentos que são inibidores do transportador OATP1B1/3 pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas de letermovir. Se PREVYMIS for administrado concomitantemente com ciclosporina (um inibidor potente do OATP1B1/3), a dose recomendada de PREVYMIS é 240 mg uma vez por dia (ver Tabela 1 e secções 4.2 e 5.2).

Aconselha-se precaução se forem adicionados outros inibidores do OATP1B1/3 à associação de letermovir com ciclosporina.

- Exemplos de inibidores do OATP1B1 incluem genfibrozil, eritromicina, claritromicina e vários inibidores da protease (atazanavir, simeprevir).

###### *Inibidores da gp-P/BCRP*

Resultados *in vitro* indicam que letermovir é um substrato da gp-P/BCRP. As alterações das concentrações plasmáticas de letermovir, devido à inibição da gp-P/BCRP pelo itraconazol não foram clinicamente relevantes.

## Efeito de letermovir noutros medicamentos

*Medicamentos eliminados maioritariamente por metabolismo ou influenciados por transporte ativo*  
Letermovir é em geral um indutor *in vivo* de enzimas e transportadores. A menos que haja também inibição de uma enzima ou transportador específicos (ver em baixo), é esperado que ocorra indução. Desta forma, letermovir pode potencialmente levar a uma diminuição da exposição plasmática e possível redução da eficácia de medicamentos administrados concomitantemente que sejam maioritariamente eliminados por metabolismo ou transporte ativo.

A magnitude do efeito indutor é dependente da via de administração de letermovir e da administração concomitante de ciclosporina. O efeito indutor total é esperado ao fim de 10-14 dias de tratamento com letermovir. O tempo necessário para atingir o estado estacionário de um medicamento específico afetado irá também influenciar o tempo necessário para atingir o efeito total na concentração plasmática.

*In vitro*, o letermovir é um inibidor do CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 e OAT3 em concentrações *in vivo* relevantes. Estão disponíveis estudos *in vivo* sobre o efeito real no CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3 adicionalmente no CYP2C19. O efeito real *in vivo* nas outras enzimas e transportadores referidos não é conhecido. A informação detalhada encontra-se abaixo.

Não se sabe se letermovir pode afetar a exposição de piperacilina/tazobactam, anfotericina B e micafungina. A potencial interação entre letermovir e estes medicamentos não foi estudada. Existe um risco teórico de redução da exposição devido a indução mas a magnitude do efeito e consequentemente a relevância clínica é atualmente desconhecida.

### *Medicamentos metabolizados pelo CYP3A*

O letermovir é um inibidor moderado *in vivo* do CYP3A. A administração concomitante de PREVYMIS com midazolam oral (um substrato do CYP3A) resulta num aumento 2-3 vezes das concentrações plasmáticas de midazolam. A administração concomitante de PREVYMIS pode resultar em aumentos clinicamente relevantes das concentrações plasmáticas de substratos CYP3A administrados concomitantemente (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

- Exemplos destes medicamentos incluem imunossuppressores (por ex.: ciclosporina, tacrolímus e sirolímus), inibidores da HMG-CoA redutase e amiodarona (ver Tabela 1). Pimozida e alcaloides ergotamínicos são contraindicados (ver secção 4.3).

A magnitude do efeito inibitório do CYP3A é dependente da via de administração de letermovir e da administração concomitante de ciclosporina.

Devido à inibição dependente do tempo e simultânea indução, o efeito inibitório enzimático real pode não ser atingido até aos 10-14 dias. O tempo necessário para atingir o estado estacionário de um medicamento específico afetado, irá também influenciar o tempo necessário para atingir o efeito total na concentração plasmática. Após terminar o tratamento, demora cerca de 10-14 dias para que o efeito inibitório desapareça. Se for feita monitorização recomenda-se que seja feita nas 2 primeiras semanas após iniciar e depois de terminar letermovir (ver secção 4.4), bem como após alterar a via de administração de letermovir.

### *Medicamentos transportados pelo OATP1B1/3*

O letermovir é um inibidor dos transportadores OATP1B1/3. A administração de PREVYMIS pode resultar num aumento clinicamente relevante das concentrações plasmáticas dos medicamentos que são substratos do OATP1B1/3 administrados concomitantemente.

- Exemplos destes medicamentos incluem inibidores da HMG-CoA redutase, fexofenadina, repaglinida e glibenclamida (ver Tabela 1). Ao comparar o regime de letermovir administrado sem ciclosporina, o efeito é mais marcado após letermovir IV do que letermovir oral.

A magnitude da inibição do OAT1B1/3 em medicamentos administrados concomitantemente é provavelmente maior quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina (um inibidor OATP1B1/3 potente). É preciso ter isto em consideração quando o regime de letermovir é alterado durante o tratamento com um substrato OATP1B1/3.

### *Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 e/ou CYP2C19*

A administração concomitante de PREVYMIS com voriconazol (um substrato CYP2C19) resulta numa diminuição significativa das concentrações plasmáticas de voriconazol, o que indica que

letermovir é um indutor do CYP2C9. O CYP2C9 é provavelmente induzido também. O letermovir tem o potencial para diminuir a exposição dos substratos de CYP2C9 e/ou CYP2C19, resultando potencialmente em níveis sub-terapêuticos.

- Exemplos destes medicamentos incluem varfarina, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidina e tolbutamida (ver Tabela 1).

É esperado que o efeito não seja tão pronunciado para letermovir oral sem ciclosporina como para letermovir intravenoso com ou sem ciclosporina ou para letermovir oral com ciclosporina. Isto deve ser tido em consideração quando o regime de letermovir é alterado durante o tratamento com um substrato CYP2C9 ou CYP2C19. Ver também atrás a informação geral sobre indução relativamente ao tempo de interação.

#### *Medicamentos metabolizados pelo CYP2C8*

O letermovir inibe o CYP2C8 *in vitro* mas pode também induzir o CYP2C8 com base no seu potencial indutor.

O efeito real *in vivo* não é conhecido.

- Um exemplo de um medicamento que é maioritariamente eliminado pelo CYP2C8 é a repaglinida (ver Tabela 1). Não é recomendada a utilização concomitante de repaglinida e letermovir com ou sem ciclosporina.

#### *Medicamentos transportados pela gp-P no intestino*

O letermovir é um indutor da gp-P intestinal. Administração de PREVYMIS pode resultar numa redução clinicamente relevante da concentração plasmática de medicamentos administrados concomitantemente, que sejam significativamente transportados pela gp-P no intestino tais como dabigatran e sofosbuvir.

#### *Medicamentos metabolizados pelo CYP2B6, UGT1A1 ou transportados pelo BCRP ou OATP2B1*

O letermovir é em geral um indutor *in vivo* mas também se observou que inibe o CYP2B6, UGT1A1, BCRP e OATP2B1 *in vitro*. O efeito real *in vivo* não é conhecido. Assim sendo, as concentrações plasmáticas de medicamentos que são substrato destas enzimas ou transportadores podem aumentar ou diminuir quando administrados concomitantemente com letermovir. Pode ser recomendada monitorização adicional; consultar a informação de prescrição dos medicamentos em questão.

- Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 incluem bupropiom.

- Exemplos de medicamentos metabolizados pelo UGT1A1 são o raltegravir e dolutegravir.

- Exemplos de medicamentos transportados pelo BCRP incluem rosuvastatina e sulfasalazina.

- Um exemplo de medicamento transportado pelo OATP2B1 é o celiprolol.

#### *Medicamentos transportados pelo transportador renal OAT3*

Os dados *in vitro* indicam que o letermovir é um inibidor do OAT3; assim sendo, o letermovir pode ser inibidor do OAT3 *in vivo*. As concentrações plasmáticas de medicamentos transportados pelo OAT3 podem estar aumentadas.

- Exemplos de medicamentos transportados pelo OAT3 incluem ciprofloxacina, tenofovir, imipenem e cilastatina.

### Informação geral

Se houver ajuste de dose de medicamentos concomitantes devido ao tratamento com PREVYMIS, as doses devem ser de novo ajustadas quando o tratamento com PREVYMIS estiver completo. Pode ser também necessário um ajuste da dose quando for alterada a via de administração ou o imunossupressor.

A Tabela 1 contém uma lista das interações medicamentosas estabelecidas ou com potencial clinicamente relevante. As interações medicamentosas descritas são baseadas em estudos conduzidos com PREVYMIS ou são interações medicamentosas previstas que podem ocorrer com PREVYMIS (ver secções 4.3, 4.4, 5.1 e 5.2).

**Tabela 1: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos. Note que a tabela não é extensiva mas indica exemplos de interações clinicamente relevantes. Ver também o texto geral sobre interações medicamentosas acima.**

A menos que especificado, os estudos de interação foram realizados com letermovir oral sem ciclosporina. Por favor note que o potencial para interação e consequências clínicas podem ser diferentes dependendo se letermovir for administrado por via oral ou intravenosa e se é utilizado concomitantemente com ciclosporina. Quando é alterada a via de administração, ou se for alterado o imunossupressor, devem ser revistas as recomendações relativas à administração concomitante.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Antibióticos</b>		
nafcilina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Nafcilina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e nafcilina não é recomendada.
<b>Antifúngicos</b>		
fluconazol (400 mg dose única)/lettermovir (480 mg dose única)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99)  ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Interação no estado estacionário não estudada. Esperado: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Não é necessário ajuste posológico.
itraconazol (200 mg uma vez por dia PO)/lettermovir (480 mg uma vez por dia PO)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Não é necessário ajuste posológico.
posaconazol <sup>‡</sup> (300 mg dose única)/lettermovir (480 mg por dia)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Não é necessário ajuste posológico.
voriconazol <sup>‡</sup> (200 mg duas vezes por dia)/ lettermovir (480 mg por dia)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (indução do CYP2C9/19)	Se for necessária a administração concomitante, é recomendada TDM da redução de eficácia do voriconazol nas 2 primeiras semanas após iniciar e após terminar letermovir, bem como após alterar a via de administração de letermovir ou do imunossupressor.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Antimicobacterianos</b>		
rifabutina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e rifabutina não é recomendada.
rifampicina		
(600 mg dose única PO)/ letermovir (480 mg dose única PO)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (inibição da OATP1B1/3 e/ou gp-P)	
(600 mg dose única intravenosa)/ letermovir (480 mg dose única PO)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (inibição da OATP1B1/3 e/ou gp-P)	Doses múltiplas de rifampicina diminuem as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e rifampicina não é recomendada.
(600 mg dose única PO)/ letermovir (480 mg uma vez por dia PO)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Adição de inibição de OATP1B1/3 e/ou gp-P e indução de gp-P/UGT)	
(600 mg uma vez por dia PO (24 horas após rifampicina)) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg uma vez por dia PO)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (indução da gp-P/UGT)	
<b>Antipsicóticos</b>		
tioridazina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Tioridazina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e tioridazina não é recomendada.
<b>Antagonistas da endotelina</b>		
bosentano	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Bosentano pode diminuir as concentrações plasmáticas do letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e bosentano não é recomendada.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Antivirais</b>		
aciclovir <sup>‡</sup> (400 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Não é necessário ajuste posológico.
valaciclovir	Interação não estudada. Esperado: ↔ valaciclovir	Não é necessário ajuste posológico.
<b>Produtos à base de plantas</b>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Hipericão pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e hipericão é contraindicada.
<b>Medicamentos VIH</b>		
efavirenz	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)  ↑ ou ↓ efavirenz (inibição ou indução do CYP2B6)	Efavirenz pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e efavirenz não é recomendada.
etravirina, nevirapina, ritonavir, lopinavir	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Estes antivirais podem diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS com estes antivirais não é recomendada.
<b>Inibidores da HMG-CoA redutase</b>		
atorvastatina <sup>‡</sup> (20 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ atorvastatina AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (inibição do CYP3A, OATP1B1/3)	Devem ser cuidadosamente monitorizadas as reações adversas associadas a estatinas tais como miopatia. A dose de atorvastatina não deve exceder os 20 mg por dia quando administrado concomitantemente com PREVYMIS <sup>#</sup> .  Ainda que não tenha sido estudado, é esperado que a magnitude no aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina seja maior quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina do que quando administrado isoladamente. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a atorvastatina é contraindicada.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
sinvastatina pitavastatina, rosuvastatina	Interação não estudada Esperado: ↑ inibidores da HMG-CoA redutase  (inibição do CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas destas estatinas. Não é recomendada a utilização concomitante com PREVYMIS isoladamente.  Quando PREVYMIS é administrado com ciclosporina, a utilização destas estatinas é contraindicada.
fluvastatina, pravastatina	Interação não estudada. Esperado: ↑ inibidores da HMG-CoA redutase  (inibição do BCRP e/ou OATP1B1/3)	Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de estatinas.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com estas estatinas, pode ser necessário a redução da dose da estatina <sup>#</sup> . Devem ser cuidadosamente monitorizadas as reações adversas associadas a estatinas tais como miopatia.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, pravastatina não é recomendada, enquanto que para fluvastatina pode ser necessária redução da dose <sup>#</sup> . Devem ser cuidadosamente monitorizadas reações adversas associadas com estatinas, tais como miopatia.
<b>Imunosuppressores</b>		
ciclosporina (50 mg dose única)/ letermovir (240 mg por dia)	↑ ciclosporina AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (inibição do CYP3A)	Se PREVYMIS for administrado concomitantemente com ciclosporina, a dose de PREVYMIS deve ser reduzida para 240 mg uma vez por dia (ver secções 4.2 e 5.1).  Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de ciclosporina no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de ciclosporina deve ser ajustada <sup>#</sup> .
ciclosporina (200 mg dose única)/ letermovir (240 mg por dia)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (inibição do OATP1B1/3)	
micofenolato de mofetil (1 g dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↔ ácido micofenólico AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Não é necessário ajuste posológico.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
sirolímus <sup>‡</sup> (2 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ sirolímus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (inibição do CYP3A)  Interação não estudada. Esperado: ↔ letermovir	Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de sirolímus no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de sirolímus deve ser ajustada <sup>#</sup> . É recomendada a monitorização frequente das concentrações de sirolímus ao iniciar e descontinuar a administração concomitante de ciclosporina com PREVYMIS.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, consultar também a informação de prescrição de sirolímus para recomendações específicas de dosagem na utilização de sirolímus com ciclosporina.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a magnitude do aumento das concentrações de sirolímus pode ser superior do que com PREVYMIS isoladamente.
tacrolímus (5 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ tacrolímus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (inibição de CYP3A)	Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de tacrolímus no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de tacrolímus deve ser ajustada <sup>#</sup> .
tacrolímus (5 mg dose única)/ letermovir (80 mg duas vezes por dia)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1,00)	
<b>Contraceptivos orais</b>		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) dose única/ letermovir (480 mg por dia)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)  ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)	Não é necessário ajuste posológico.
Outros esteroides contracetivos orais	Risco de ↓ esteroides contracetivos	Letermovir pode reduzir as concentrações plasmáticas de outros esteroides contracetivos orais afetando assim a sua eficácia. Para que seja assegurado um efeito contracetivo adequado com um contracetivo oral, devem ser escolhidos medicamentos contendo EE ou LNG.



<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Medicamentos antidiabéticos</b>		
repaglinida	Interação não estudada. Esperado: ↑ ou ↓ repaglinida  (indução do CYP2C8, inibição do CYP2C8 e OATP1B)	Letermovir pode aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de repaglinida. (O efeito real não é conhecido).  A utilização concomitante não é recomendada.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, é esperado que as concentrações plasmáticas de repaglinida sejam superiores devido à inibição adicional do OATP1B pela ciclosporina. A utilização concomitante não é recomendada <sup>#</sup> .
glibenclamida	Interação não estudada. Esperado: ↑ glibenclamida  (inibição do OATP1B/3 Inibição CYP3A, indução CYP2C9)	Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de glibenclamida.  É recomendada a monitorização frequente das concentrações de glucose nas 2 primeiras semanas após iniciar e após terminar letermovir, bem como após alterar a via de administração de letermovir.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, consultar também a informação de prescrição da glibenclamida para recomendações específicas sobre dosagem.
<b>Medicamentos antiepiléticos (ver também o texto geral)</b>		
carbamazepina, fenobarbital	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Carbamazepina ou fenobarbital podem diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e carbamazepina ou fenobarbital não é recomendada.
fenitoína	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)  ↓ fenitoína  (indução do CYP2C9/19)	Fenitoína pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir.  Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas de fenitoína.  A administração concomitante de PREVYMIS e fenitoína não é recomendada.

Medicamento concomitante	Efeito na concentração <sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
<b>Anticoagulantes orais</b>		
varfarina	Interação não estudada. Esperado: ↓ varfarina  (indução do CYP2C9)	Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas de varfarina.  A monitorização frequente da Razão Normalizada Internacional (INR) deve ser efetuada enquanto a varfarina é administrada concomitantemente com PREVYMIS <sup>#</sup> . É recomendada monitorização nas 2 primeiras semanas após iniciar ou após terminar letermovir, bem como após alterar a via de administração de letermovir ou imunossupressor.
dabigatrano	Interação não estudada. Esperado: ↓ dabigatrano  (indução da gp-P intestinal)	Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas de dabigatrano e pode diminuir a eficácia de dabigatrano. A utilização concomitante de dabigatrano deve ser evitada devido ao risco de diminuição de eficácia de dabigatrano.  Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, o dabigatrano é contra-indicado.
<b>Sedativos</b>		
midazolam (1 mg dose única intravenosa)/ letermovir (240 mg uma vez por dia PO)  midazolam (2 mg dose única PO) / letermovir (240 mg uma vez por dia PO)	↑ midazolam intravenoso: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  PO: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (inibição do CYP3A)	Deve ser efetuada monitorização clínica cuidada de depressão respiratória e/ou sedação prolongada durante a administração concomitante de PREVYMIS com midazolam. Deve ser considerado o ajuste de dose de midazolam <sup>#</sup> . O aumento da concentração plasmática de midazolam pode ser maior quando midazolam oral é administrado com letermovir em doses clínicas do que com a dose estudada.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Agonistas opioides</b>		
Exemplos: alfentanilo, fentanilo	Interação não estudada. Esperado: ↑ opioides metabolizados pelo CYP3A  (inibição do CYP3A)	É recomendada a monitorização frequente de reações adversas relacionadas com estes medicamentos durante a administração concomitante. Pode ser necessário o ajuste de dose dos opioides metabolizados pelo CYP3A <sup>#</sup> (ver secção 4.4). A monitorização é também recomendada se a via de administração for alterada. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a magnitude do aumento das concentrações plasmáticas dos opioides metabolizados pelo CYP3A pode ser superior. Deve ser feita monitorização cuidada para depressão respiratória e/ou sedação prolongada durante a administração concomitante de PREVYMIS em associação com ciclosporina e alfentanilo ou fentanilo. Consultar a respetiva informação de prescrição (ver secção 4.4).
<b>Medicamentos anti-arrítmicos</b>		
amiodarona	Interação não estudada. Esperado: ↑ amiodarona  (primariamente inibição do CYP3A e inibição ou indução do CYP2C8)	Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de amiodarona.  É recomendada a monitorização frequente de reações adversas relacionadas com amiodarona durante a administração concomitante. Deve ser efetuada a monitorização das concentrações de amiodarona regularmente durante a administração concomitante com PREVYMIS <sup>#</sup> .
quinidina	Interação não estudada. Esperado: ↑ quinidina  (inibição do CYP3A)	Letermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de quinidina.  Deve ser feita monitorização cuidada durante a administração de PREVYMIS com quinidina. Consultar a respetiva informação de prescrição <sup>#</sup> .
<b>Medicamentos cardiovasculares</b>		
digoxina <sup>‡</sup> (0,5 mg dose única)/ letermovir (240 mg duas vezes por dia)	↔ digoxina AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (indução gp-P)	Não é necessário ajuste posológico.

<b>Medicamento concomitante</b>	<b>Efeito na concentração<sup>†</sup> Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C<sub>max</sub> (mecanismo de ação provável)</b>	<b>Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS</b>
<b>Inibidores da bomba de prótons</b>		
omeprazol	Interação não estudada. Esperado: ↓ omeprazol  (indução do CYP2C19)  Interação não estudada. Esperado: ↔ letermovir	Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP2C19.  Pode ser necessário monitorização clínica e ajuste de dose.
pantoprazol	Interação não estudada. Esperado: ↓ pantoprazol  (provavelmente devido a indução do CYP2C19)  Interação não estudada. Esperado: ↔ letermovir	Letermovir pode diminuir as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP2C19.  Pode ser necessário monitorização clínica e ajuste de dose.
<b>Agentes promotores do estado de vigília</b>		
modafinil	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir  (indução da gp-P/UGT)	Modafinil pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e modafinil não é recomendada.
<p>*Esta tabela não é exaustiva.  <sup>†</sup> ↓ =diminuição, ↑ =aumento  ↔ =sem alteração clinicamente relevante  <sup>‡</sup>Estudo de interação unidirecional para avaliar o efeito de letermovir nos medicamentos concomitantes.  <sup>§</sup> Estes dados correspondem ao efeito da rifampicina no letermovir 24 horas após a dose final de rifampicina.  <sup>#</sup>Consultar a respetiva informação de prescrição.</p>		

### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de letermovir em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

PREVYMIS não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

## Amamentação

Desconhece-se se letermovir é excretado no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de letermovir no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com PREVYMIS tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

## Fertilidade

Não foram evidenciados efeitos na fertilidade de ratos fêmea. Foi observada toxicidade testicular irreversível e compromisso da fertilidade em ratos macho, mas não em murganhos macho e macacos macho.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de PREVYMIS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foi notificada em alguns doentes fadiga e vertigens durante o tratamento com PREVYMIS, que pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança de PREVYMIS foi baseada no ensaio clínico de Fase 3 (P001) em recetores de TCEH que receberam PREVYMIS ou placebo até à Semana 14 após transplante e que foram seguidos para avaliação da segurança até à Semana 24 após transplante (ver secção 5.1).

As reações adversas mais frequentemente notificadas, que ocorreram em pelo menos 1 % dos indivíduos no grupo de PREVYMIS e com uma frequência superior ao grupo do placebo foram: náuseas (7,2 %), diarreia (2,4 %) e vômitos (1,9 %).

As reações adversas mais frequentemente notificadas que levou à descontinuação de PREVYMIS foram náuseas (1,6 %), vômitos (0,8 %) e dor abdominal (0,5 %).

#### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas seguintes foram identificadas em doentes a tomar PREVYMIS em ensaios clínicos. As reações adversas estão listadas em baixo por sistema de classe de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); ou muito raros ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 2: Reações adversas identificadas com PREVYMIS**

<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	hipersensibilidade
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Pouco frequentes	apetite diminuído
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Pouco frequentes	disgeusia, cefaleia
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	náuseas, diarreia, vômitos

Pouco frequentes	dor abdominal
<i>Afecções hepatobiliares</i>	
Pouco frequentes	alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	espasmos musculares
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	creatininemia aumentada
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Pouco frequentes	fadiga, edema periférico

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe experiência de sobredosagem com PREVYMIS em seres humanos. Durante os ensaios clínicos de Fase 1, 86 indivíduos saudáveis receberam doses entre 720 mg/dia a 1440 mg/dia de PREVYMIS até 14 dias. O perfil de reações adversas foi semelhante ao da dose clínica de 480 mg/dia. Não existe um antídoto específico para sobredosagem com PREVYMIS. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para reações adversas e que seja instituído tratamento sintomático apropriado.

É desconhecido se a diálise resulta em remoção significativa de PREVYMIS da circulação sistémica.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais de uso sistémico, antivirais de ação direta, código ATC: J05AX18

#### Mecanismo de ação

O letermovir inibe o complexo terminase do ADN do CMV que é necessário para a clivagem e montagem do novo ADN viral. O letermovir afeta a formação de unidades de genoma específicas e interfere com a maturação do virião.

#### Atividade antiviral

O valor EC<sub>50</sub> mediano de letermovir contra vários isolados clínicos de CMV num modelo de infeção de cultura celular foi 2,1 nm (intervalo de 0,7 nm a 6,1 nm, n=74).

#### Resistência viral

##### *Em cultura de células*

Os genes de CMV UL51, UL56 e UL89 codificam subunidades da terminase do ADN do CMV. Têm sido confirmadas em cultura celular mutações de CMV com sensibilidade reduzida ao letermovir. Os valores de EC<sub>50</sub> para mutações de CMV recombinante que expressam o mapa de substituições para pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) e pUL89 (N320H, D344E) foram 1,6 a <10 vezes superiores aos dos vírus referência *wild-type*; é pouco provável que estas substituições sejam clinicamente relevantes. Os valores de EC<sub>50</sub> para estas mutações de CMV

recombinante que expressam as substituições N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S e R369T de pUL56 foram 10 a 9300 vezes superiores aos dos vírus referência *wild-type*; algumas destas substituições foram observadas em doentes que experienciaram falência da profilaxia em ensaios clínicos (ver abaixo).

#### *Em ensaios clínicos*

Num ensaio de Fase 2b, que avaliou as doses de letermovir em 60, 120 ou 240 mg/dia ou placebo até 84 dias em 131 recetores TCEH, foi efetuada a análise da sequência de ADN de uma região específica do UL56 (aminoácidos 231 a 369), em amostras obtidas de 12 indivíduos tratados com letermovir que experienciaram falência da profilaxia, e para os quais as amostras estavam disponíveis para análise. Um indivíduo (que recebeu 60 mg/dia) tinha uma variação genotípica (VG) de resistência ao letermovir (V236M).

Num ensaio de Fase 3 (P001), foi efetuada a análise da sequência de ADN de toda a região codificada UL56 e UL89 em amostras obtidas de 40 indivíduos tratados com letermovir na população FAS que experienciou falência da profilaxia e para os quais as amostras estavam disponíveis para análise. Dois indivíduos tinham VGs resistentes ao letermovir detetadas, ambos com substituições com mapeamento para pUL56. Um indivíduo tinha a substituição V236M e o outro indivíduo tinha a substituição E237G. Um indivíduo adicional, com ADN do CMV basal detetável (e portanto não fazia parte da população FAS), tinha substituições de pUL56, C325W e R369T, detetadas após a descontinuação de letermovir.

#### Resistência cruzada

A resistência cruzada não é provável em medicamentos com diferentes mecanismos de ação. Letermovir é ativo contra populações virais com substituições que conferem resistência aos inibidores da polimerase do ADN do CMV (ganciclovir, cidofovir e foscarnet). Um painel de estirpes de CMV recombinante com substituições que conferem resistência ao letermovir foi completamente suscetível a cidofovir, foscarnet e ganciclovir com a exceção de uma estirpe recombinante com a substituição de pUL56 E237G que confere uma redução de 2,1 vezes da suscetibilidade ao ganciclovir relativamente ao *wild-type*.

#### Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de letermovir, em doses até 960 mg administradas por via intravenosa, no intervalo QTc foi avaliado num ensaio clínico, aleatorizado, de dose única, controlado com placebo e ativo (moxifloxacina 400 mg por via oral), de 4 períodos cruzados em 38 voluntários saudáveis. O letermovir não provoca o aumento do intervalo QTc de uma forma clinicamente relevante após administração de uma dose intravenosa de 960 mg, com concentrações plasmáticas aproximadamente 2 vezes superiores às da dose intravenosa de 480 mg.

#### Eficácia e segurança clínica

##### *Adultos CMV-positivos recetores [R+] de um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas*

Para avaliar a profilaxia com letermovir na estratégia de prevenção da infeção ou doença por CMV, a eficácia de letermovir foi avaliada num ensaio de Fase 3 (P001) multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo em adultos CMV-seropositivos recetores [R+] de um TCEH alogénico. Os indivíduos foram aleatorizados (2:1) para receber letermovir numa dose de 480 mg uma vez por dia, ajustada a 240 mg quando administrado concomitantemente com ciclosporina, ou placebo. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação e risco (elevado vs baixo) de reativação do CMV no momento de entrada no estudo. O letermovir foi iniciado após TCEH (Dia 0-28 após transplante) e continuado até à Semana 14 após transplante. O letermovir foi administrado quer por via oral quer por via intravenosa; a dose de letermovir foi a mesma independentemente da via de administração. Os indivíduos foram monitorizados desde a Semana 14 após transplante para *endpoint* de eficácia primário, com seguimento continuado até à Semana 48 após transplante.

Os indivíduos foram monitorizados para ADN-CMV semanalmente até à Semana 14 após transplante e a cada duas semanas a partir daí até à Semana 24 após transplante, sendo iniciado tratamento convencional preemptivo anti-CMV se a quantidade de ADN-CMV no sangue fosse considerada clinicamente significativa. Os indivíduos fizeram seguimento continuado até à Semana 48 após transplante.

De 565 indivíduos tratados, 373 indivíduos receberam letermovir (incluindo 99 indivíduos que receberam pelo menos uma dose intravenosa) e 192 receberam placebo (incluindo 48 indivíduos que receberam pelo menos uma dose intravenosa). O tempo mediano para iniciar letermovir foi 9 dias após transplante. Trinta e sete por cento (37%) dos indivíduos estavam em fase pós-*engraftment*. A idade mediana era 54 anos (intervalo: 18 a 78 anos); 56 (15,0%) indivíduos tinham 65 anos de idade ou mais; 58% eram homens; 82% eram Caucásianos; 10% eram Asiáticos; 2% eram Negros ou Africanos; e 7% eram Hispânicos ou Latinos. Cinquenta por cento dos indivíduos receberam um regime mieloablativo, 52% estavam a receber ciclosporina e 42% estavam a receber tacrolímus como terapêuticas de base. As razões mais frequentes para transplante foram leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mielodisplásica (15%) e linfoma (13%). Doze por cento (12%) dos indivíduos eram positivos para ADN CMV de início.

31% dos indivíduos tinham de base um maior risco de reativação definido por um ou mais dos seguintes critérios: dador com antigénio leucocitário humano (HLA) relacionado (familiar) com pelo menos uma disparidade num dos três *loci* dos genes-HLA: HLA-A, -B ou -DR, dador haploidêntico; dador não relacionado com pelo menos uma disparidade num dos quatro *loci* dos genes-HLA: HLA-A, -B, -C ou -DRB1; utilização de sangue do cordão umbilical como fonte de células estaminais; utilização de excertos com depleção *ex-vivo* de células-T; Doença de Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) de Grau 2 ou superior, necessitando de corticoterapia sistémica.

#### *Endpoint de eficácia primário*

O *endpoint* de eficácia primário na infeção por CMV clinicamente significativa no P001 foi definido pela incidência de deteção de ADN CMV no sangue levando a tratamento preemptivo (TPE) anti-CMV ou ocorrência de doença por CMV em órgão-alvo. Foi utilizada uma abordagem Não-Completo=Falência (NC=F), em que indivíduos que descontinuaram o estudo antes da Semana 24 após o transplante ou um resultado em falta na Semana 24 após o transplante foram contados como falências.

Letermovir demonstrou eficácia superior em relação ao placebo na análise do *endpoint* primário, tal como demonstrado na Tabela 3. A diferença no tratamento estimada de -23,5% foi estatisticamente significativa (valor-p unilateral <0,0001).



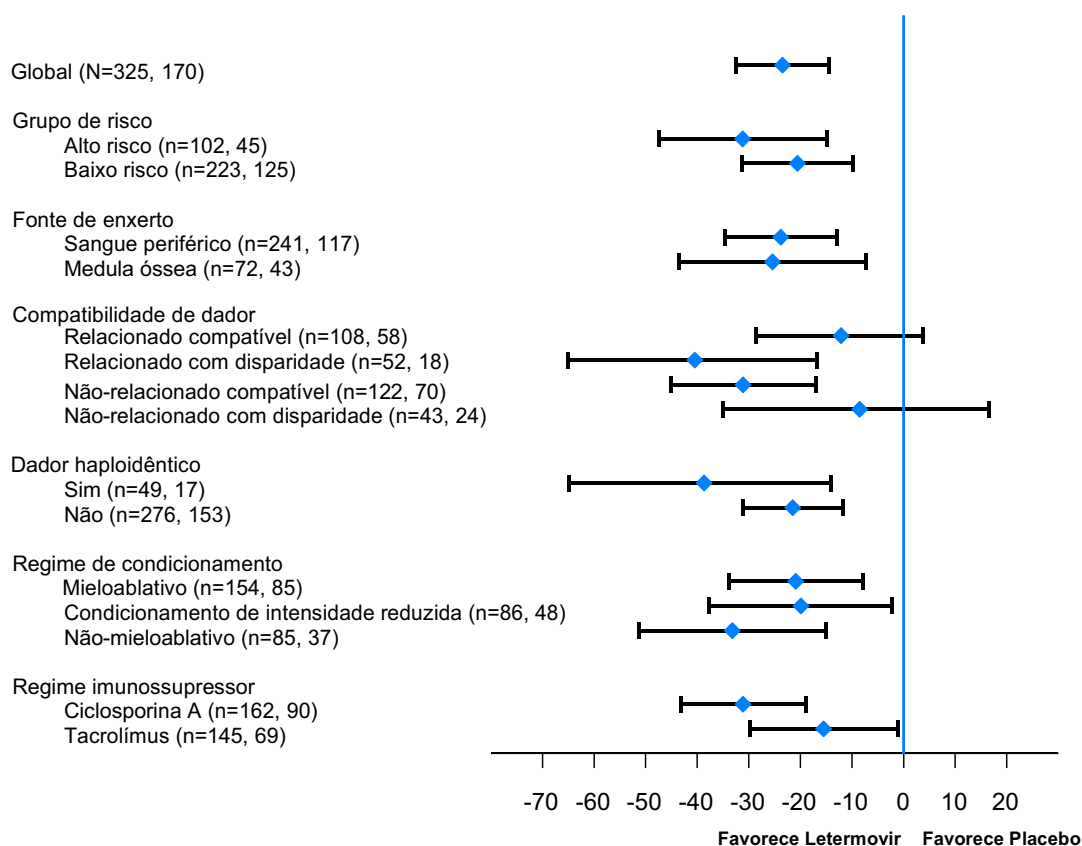
**Tabela 3: P001: Resultados de eficácia em recetores TCEH (Abordagem NC=F, População FAS)**

Parâmetro	Letemovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Endpoint de eficácia primário (Proporção de indivíduos que falhou a profilaxia à Semana 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Razões de Falência <sup>†</sup>		
Infeção CMV clinicamente significativa	57 (17,5)	71 (41,8)
ADN CMV no sangue com TPE anti-CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Doença por CMV em órgão alvo	5 (1,5)	3 (1,8)
Descontinuou o estudo	56 (17,2)	27 (15,9)
Resultado em falta	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferença no tratamento ajustada por classe (Letemovir-Placebo) <sup>§</sup>		
Diferença (95% IC)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Valor-p	<0,0001	
<sup>†</sup> As categorias de falência são mutuamente exclusivas e com base na hierarquia das categorias na ordem apresentada. <sup>§</sup> Foram calculados ICs 95% e valor-p para as diferenças no tratamento em percentagem de resposta utilizando um método de Mantel-Haenszel ajustado por classe com a diferença ponderada pela média harmónica do tamanho da amostra por braço para cada estrato (risco elevado ou baixo). Foi utilizado um valor-p unilateral $\leq 0,0249$ para declarar significância estatística. FAS=Análise completa da população; FAS inclui indivíduos aleatorizados que receberam pelo menos uma dose de medicamento no estudo e exclui doentes com ADN CMV detetável de base. Abordagem relativamente aos valores em falta: abordagem Não completou= Falência (NC=F). Com a abordagem NC=F, a falência foi definida como todos os indivíduos com infeção por CMV clinicamente significativa ou que descontinuaram precocemente o estudo ou que tinham um resultado em falta durante a janela de visita à Semana 24 após transplante. N= número de indivíduos em cada grupo de tratamento. n (%) = Número (percentagem) de indivíduos em cada sub-categoria. Nota: A proporção de indivíduos com ADN viral de CMV detetável no Dia 1 que desenvolveram infeção por CMV clinicamente significativa no grupo do letermovir foi 64,6% (31/48) comparado com 90,9% (20/22) no grupo placebo até à Semana 24 após transplante. A diferença estimada (IC 95% para a diferença) foi -26,1% (-45,9%, -6,3%), com um valor-p nominal unilateral $< 0,0048$ .		

Os fatores associados a ADN-CMV no sangue após Semana 14 após transplante, entre os indivíduos tratados com letermovir incluíram risco elevado de reativação do CMV de base, DECH, utilização de corticosteroides e dador seronegativo para CMV.



**Figura 2: P001: Gráfico em floresta da proporção de indivíduos que iniciam TPE anti-CMV ou com doença por CMV em órgão-alvo até à Semana 24 após-transplante por grupo (abordagem NC=F, população FAS)**



Diferença Letemovir - Placebo (%) e I.C. 95%

NC=F, Não completou=Falência. Com abordagem NC=F, os indivíduos que descontinuaram o estudo antes da Semana 24 após transplante ou que tinham um resultado em falta à Semana 24 após transplante foram considerados com falências.

### População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com PREVYMIS em um ou mais subgrupos da população pediátrica na profilaxia da infeção por citomegalovírus (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de letermovir foi caracterizada após administração oral e intravenosa a indivíduos saudáveis e recetores TCEH. A exposição ao letermovir aumentou de uma forma superior à proporção de dose tanto com a administração oral como com a administração intravenosa. O mecanismo mais provável é a saturação/autoinibição do OATP1B1/3.

Em indivíduos saudáveis, os valores da média geométrica no estado estacionário, AUC e  $C_{max}$  foram 71 500 ng•h/ml e 13 000 ng/ml, respetivamente, com 480 mg uma vez por dia por via oral de letermovir.

Letemovir atingiu o estado estacionário em 9 a 10 dias com uma taxa de acumulação de 1,2 para AUC e 1,0 para  $C_{max}$ .

Em recetores TCEH, a AUC de letermovir foi estimada utilizando uma análise farmacocinética populacional utilizando os dados de Fase 3 (ver Tabela 4). A diferença na exposição para os vários

regimes de tratamento não é clinicamente relevante; a eficácia foi consistente no intervalo de exposição observado no P001.

**Tabela 4: Valores de AUC do Letermovir (ng•h/ml) em Recetores TCEH**

Regime de tratamento	Mediana (90% Intervalo Preditivo)*
480 mg Oral, sem ciclosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenoso, sem ciclosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg Oral, com ciclosporina	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenoso, com ciclosporina	70 300 (46 200; 106 000)
* Previsões da população post-hoc a partir da análise PK populacional utilizando os dados de Fase 3.	

### Absorção

Letermovir foi absorvido rapidamente com um tempo mediano de concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) de 1,5 a 3,0 horas e declinado de uma forma bifásica. Em recetores TCEH, a biodisponibilidade de letermovir estimada foi de aproximadamente 35% com 480 mg de letermovir uma vez por dia administrado oralmente sem ciclosporina. A variabilidade inter-individual estimada foi de aproximadamente 37%.

#### *Efeito da ciclosporina*

Em recetores TCEH, a administração concomitante de ciclosporina aumentou a concentração plasmática de letermovir devido a inibição do OATP1B.

Em doentes, a biodisponibilidade estimada de letermovir foi de aproximadamente 85% com 240 mg de letermovir uma vez por dia administrado oralmente concomitantemente com ciclosporina.

Se o letermovir for administrado concomitantemente com ciclosporina, a dose recomendada de letermovir é 240 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

#### *Efeito dos alimentos*

Em indivíduos saudáveis, a administração oral de 480 mg dose única de letermovir com uma refeição comum com elevado teor em gordura e calorias não teve efeito na exposição global (AUC) e resultou num aumento de aproximadamente 30% do pico de letermovir ( $C_{max}$ ). Letermovir pode ser administrado por via oral com ou sem alimentos tal como foi efetuado nos ensaios clínicos (ver secção 4.2).

### Distribuição

Com base na análise farmacocinética populacional, a média no estado estacionário do volume de distribuição estimada é 45,5 l após administração intravenosa a recetores TCEH.

O letermovir tem uma elevada taxa de ligação (98,2%) às proteínas plasmáticas humanas, independente do intervalo de concentração (3 a 100 mg/l) avaliado *in vitro*. Foi observada alguma saturação com concentrações mais baixas. O fracionamento do sangue para plasma de letermovir é 0,56 e é independente do intervalo de concentração (0,1 a 10 mg/l) avaliado *in vitro*.

Em estudos pré-clínicos de distribuição, o letermovir é distribuído aos órgãos e tecidos com concentração mais elevada observada no trato gastrointestinal, canal biliar e fígado, e concentrações baixas no cérebro.

### Biotransformação

A maioria dos componentes relacionados com letermovir não está alterada no plasma (96,6%). Não são detetados metabolitos major no plasma. O letermovir é parcialmente eliminado por glucuronidação mediada pela UGT1A1/1A3.

## Eliminação

Em indivíduos saudáveis, a média da semivida terminal aparente para o letermovir é aproximadamente 12 horas com 480 mg de letermovir intravenoso. As vias de eliminação primárias de letermovir são a excreção biliar tal como a glucuronidação direta. O processo envolve os transportadores hepáticos de influxo OATP1B1 e 3, seguido glucuronidação catalizada pelo UGT1A1/3.

Com base na análise farmacocinética populacional, a CL aparente de letermovir no estado estacionário estimada é de 4,84 l/h após administração intravenosa de 480 mg em recetores TCEH. A variabilidade inter-individual estimada para a CL é 24,6%.

## Excreção

Após administração oral de letermovir radiomarcado, foi recuperada nas fezes 93,3% da radioatividade. A maior parte de letermovir foi excretado pela via biliar na forma não alterada, com uma quantidade menor (6% da dose) na forma de metabolito acil-glucoronido nas fezes. O acil-glucoronido é instável nas fezes. A excreção de letermovir pela via urinária foi negligenciável (<2% da dose).

## Farmacocinética em populações especiais

### *Compromisso hepático*

A AUC de letermovir não ligado foi aproximadamente 81% e 4-vezes superior em indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B [CP-B], de grau 7-9) e grave (Child-Pugh Classe C [CP-C], de grau 10-15), respetivamente, comparado com indivíduos saudáveis. As alterações na exposição ao letermovir em indivíduos com compromisso hepático moderado não são clinicamente relevantes.

É antecipado um aumento relevante na exposição ao letermovir não ligado em doentes com compromisso hepático moderado associado a compromisso renal moderado ou grave (ver secção 4.2).

### *Compromisso renal*

A AUC de letermovir não ligado foi aproximadamente 115- e 81% superior em indivíduos com compromisso renal moderado (eTFG de 31,0 a 56,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e grave (eTFG de 11,9 a 28,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), respetivamente, comparado com indivíduos saudáveis. As alterações na exposição ao letermovir devido ao compromisso renal moderado ou grave não foram consideradas clinicamente relevantes. Os indivíduos com doença renal em fase terminal não foram estudados.

### *Peso*

Com base na análise farmacocinética populacional, é estimado que a AUC de letermovir seja 18,7% inferior em indivíduos com peso entre 80-100 kg comparado com indivíduos com peso igual a 67 kg. Esta diferença não é clinicamente relevante.

### *Raça*

Com base na análise farmacocinética populacional, é estimado que a AUC de letermovir seja 33,2% superior em indivíduos de origem Asiática comparando com indivíduos caucasianos. Esta alteração não é clinicamente relevante.

### *Género*

Com base na análise farmacocinética populacional, não existe diferença na farmacocinética de letermovir entre mulheres e homens.

### *Idosos*

Com base na análise farmacocinética populacional, não há efeito da idade na farmacocinética de letermovir. Não é necessário ajuste de dose com base na idade.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade geral

Foi observada toxicidade testicular irreversível apenas em ratos com exposições sistêmicas (AUC)  $\geq 3$  vezes a exposição em humanos na dose humana recomendada (DHR). Esta toxicidade foi caracterizada por degeneração dos tubos seminíferos e oligospermia e detritos celulares no epidídimo, com diminuição do peso testicular e do epidídimo. Não houve toxicidade testicular em ratos em exposições (AUC) semelhantes a exposições humanas na DHR. Não foi observada toxicidade testicular em ratinhos e macacos nas doses testadas mais elevadas em exposições de até 4 vezes e 2 vezes, respetivamente, as exposições humanas na DHR. Não é conhecida a relevância para o ser humano.

É conhecido que hidroxipropilbetadex pode causar vacuolização renal em ratos quando administrado por via intravenosa em doses superiores a 50 mg/kg/dia. Foi observada vacuolização nos rins de ratos aos quais foi administrado letermovir intravenoso numa formulação com 1500 mg/kg/dia do excipiente ciclodextrina hidroxipropilbetadex.

#### Carcinogenese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com letermovir.

#### Mutagenicidade

Letermovir não foi genotóxico no conjunto de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo ensaios de mutagenicidade microbiana, aberração cromossômica em células ováricas de hamster chinês e num estudo *in vivo* em micronúcleos de ratos.

#### Reprodução

##### *Fertilidade*

Nos estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, não houve efeito de letermovir na fertilidade das fêmeas. Em ratos macho, foi observada redução da concentração de espermatozoides, redução da motilidade dos espermatozoides e diminuição da fertilidade, com exposição sistêmicas  $\geq 3$  vezes a AUC em humanos na DHR (ver Toxicidade geral).

Em macacos, aos quais foi administrado letermovir, não houve evidência de toxicidade testicular com base na avaliação histopatológica, medição do tamanho testicular, análise hormonal ao sangue (hormona foliculoestimulante, inibina B e testosterona) e avaliação do esperma (contagem, motilidade e morfologia dos espermatozoides) com exposições sistêmicas aproximadamente 2 vezes a AUC em humanos na DHR.

#### Desenvolvimento

Em ratos, foi observada toxicidade materna (incluindo diminuição no ganho de peso) com 250 mg/kg/dia (aproximadamente 11 vezes a AUC na DHR); nos recém-nascidos foi observada diminuição do peso fetal com ossificação retardada, fetos ligeiramente edematosos e aumento da incidência no encurtamento do cordão umbilical e alterações e malformações nas vértebras, costelas e pélvis. Não foram observados efeitos maternos ou de desenvolvimento com a dose de 50 mg/kg/dia (aproximadamente 2,5 vezes a AUC na DHR).

Em coelhos, a toxicidade materna (incluindo mortalidade e abortos) foi observada com doses de 225 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a AUC na DHR); no recém-nascido, foi observado um aumento da incidência de malformações e alterações nas vértebras e costelas.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, letermovir foi administrado por via oral a ratos fêmea prenhas. Não foi observada toxicidade de desenvolvimento até aos níveis de exposição mais elevados que foram testados (2 vezes a AUC na DHR).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidroxi-propilbetadex (ciclodextrina)  
Cloreto de sódio  
Hidróxido de sódio (E524)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

#### Medicamentos incompatíveis

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão é fisicamente incompatível com cloridrato de amiodarona, anfotericina B (lipossomal), aztreonam, cloridrato de cefepima, ciprofloxacina, ciclosporina, cloridrato de diltiazem, filgastrim, sulfato de gentamicina, levofloxacina, linezolida, lorazepam, cloridrato de midazolam, cloridrato de micofenolato de mofetil, ondansetron, palonossetrom.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

#### Materiais incompatíveis de sacos intravenosos e *kit* de perfusão

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão é incompatível com *kit* de tubos para administração intravenosa que contenham plastificantes de dietil-hexil-ftalato (DEHP) e poliuretanos.

Este medicamento não pode ser utilizado com outros materiais de sacos intravenosos e de *kit* de perfusão, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

Frasco para injetáveis fechado: 3 anos  
Após primeira abertura: Utilizar imediatamente

#### Conservação para solução diluída

A estabilidade física e química em utilização foi demonstrada durante 48 horas a 25°C e durante 48 horas a temperatura entre 2 e 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os tempos de conservação usados são da responsabilidade do utilizador, e não devem ser superiores a 24 horas a temperatura entre 2 e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I (30 ml) transparente com uma rolha em clorobutilo com revestimento fluorado de 20 mm, com uma cápsula de alumínio descartável, contendo 12 ml (cápsula verde) ou 24 ml (cápsula azul escuro) de solução.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis de PREVYMIS são apenas para utilização única.

### Preparação

A preparação e as instruções para administração são idênticas para as duas dosagens.

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído antes da administração intravenosa.

Inspeccionar o conteúdo do frasco para injetáveis para identificar uma possível descoloração ou existência de partículas antes da diluição. PREVYMIS concentrado para solução para perfusão é uma solução límpida e incolor e pode conter algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas relacionadas com o produto. Não utilizar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se contiver outras partículas além de algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas.

Não usar PREVYMIS concentrado para solução para perfusão com materiais de sacos intravenosos e de *kit* de perfusão contendo poliuretano ou o plastificante dietil-hexil-ftalato (DEHP). Materiais que não contenham ftalato são também materiais que não contêm DEHP.

Não agitar o frasco para injetáveis de PREVYMIS.

Adicionar um frasco para injetáveis de dose única (12 ml (dose de 240 mg) ou 24 ml (dose de 480 mg)) de PREVYMIS concentrado para solução para perfusão a um saco intravenoso de 250 ml contendo solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis ou dextrose a 5% e misturar a solução diluída invertendo suavemente. Não agitar.

Uma vez diluída, a solução de PREVYMIS é límpida e tem uma tonalidade incolor a amarela. As alterações de cor dentro deste intervalo não afetam a qualidade do medicamento. A solução diluída deve ser inspeccionada visualmente para identificar a existência de partículas ou descoloração antes da administração. Descartar o medicamento se a solução diluída estiver turva, descolorada ou contiver outras partículas além de algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas. Se o frasco para injetáveis for adicionado a um saco intravenoso de solução de diluição de 250 ml, a concentração final de letermovir deve ser entre 0,9 mg/ml (para a dose de 240 mg) e 1,8 mg/ml (para a dose de 480 mg).

### Administração

Ver secção 4.2.

A solução diluída de PREVYMIS tem de ser administrada através de um filtro em linha estéril de polietersulfona (PES) de 0,2 micron ou 0,22 micron.

### Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão é compatível com soluções de cloreto de sódio a 0,9% e dextrose a 5%.



PREVYMIS não deve ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa (ou cânula) com associações de outros medicamentos e soluções de diluição, exceto os mencionados na lista em baixo.

**Lista de medicamentos compatíveis, quando PREVYMIS e o medicamento\* são preparados em cloreto de sódio a 0,9%**

- Ampicilina sódica
- Ampicillina sódica/Sulbactam sódico
- Globulina antitímócito
- Caspofungina
- Daptomicina
- Cítrato de fentanilo
- Fluconazol
- Insulina humana
- Sulfato de magnésio
- Metotrexato
- Micafungina

\*Consultar a informação de prescrição para confirmar a compatibilidade de administração concomitante simultânea.

**Lista de medicamentos compatíveis, quando PREVYMIS e o medicamento\* são preparados em dextrose a 5%**

- Anfotericina B (complexo lipídico)<sup>†</sup>
- Anidulafungina
- Cefazolina sódica
- Ceftarolina
- Ceftriaxona sódica
- Doripenem
- Famotidina
- Ácido fólico
- Ganciclovir sódico
- Succinato sódico de hidrocortisona
- Sulfato de morfina
- Bitartarato de noradrenalina
- Pantoprazol sódico
- Cloreto de potássio
- Fosfato de potássio
- Tacrolímus
- Telavancina
- Tigeciclina

\*Consultar a informação de prescrição para confirmar a compatibilidade de administração concomitante simultânea.

<sup>†</sup> Anfotericina B (complexo lipídico) é compatível com PREVYMIS. No entanto, Anfotericina B (lipossómica) é incompatível (ver secção 6.2).

Materiais compatíveis de sacos intravenosos e de *kit* de perfusão

PREVYMIS é compatível com os seguintes materiais de sacos intravenosos e de *kit* de perfusão. Não devem ser utilizados materiais de sacos intravenosos ou de *kit* de perfusão que não os listados em baixo.

*Materiais dos sacos intravenosos*

Policloreto de vinilo (PVC), acetato de vinilo de etileno (EVA) e poliolefina (polipropileno e polietileno)

*Materiais do kit de perfusão*

PVC, polietileno (PE), polibutadieno (PBD), borracha de silicone (SR), copolímero estireno-butadieno (SBC), copolímero estireno-butadieno-estireno (SBS), poliestireno (PS)

*Plastificantes*

Tri (2-etilhexil) trimelitato (TOTM), butil benzil ftalato (BBP)

*Cateteres*

Poliuretano radiopaco

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 8 de janeiro de 2018  
Data da última renovação: 24 de agosto de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
  - Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- ### **• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De forma a otimizar o nível de garantia da esterilização (SAL) do processo de fabrico, o titular de autorização de introdução no mercado deve implementar as medidas descritas no Protocolo de Controlo de Mudança Pós-Aprovação (PACMP) acordado com o CHMP relativamente ao desenvolvimento, validação e introdução da esterilização terminal.	31 Março 2025 (Passo 3 PACMP)

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem exterior para 240 mg comprimidos revestidos por película**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

PREVYMIS 240 mg comprimidos revestidos por película  
letermovir

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de letermovir.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Ver folheto informativo para informação adicional.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28x1 comprimidos revestidos por película

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1245/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

PREVYMIS 240 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister para 240 mg comprimidos revestidos por película**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

PREVYMIS 240 mg comprimidos  
letermovir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem exterior para 480 mg comprimidos revestidos por película**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

PREVYMIS 480 mg comprimidos revestidos por película  
letermovir

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 480 mg de letermovir.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Ver folheto informativo para informação adicional.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película  
28x1 comprimidos revestidos por película

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral  
Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1245/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

PREVYMIS 480 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister para 480 mg comprimidos revestidos por película**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

PREVYMIS 480 mg comprimidos  
letermovir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**Cartonagem exterior para 240 mg concentrado para solução para perfusão**

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg concentrado para solução para perfusão  
letermovir

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 12 ml contém 240 mg de letermovir.  
Cada ml contém 20 mg de letermovir.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio e ciclodextrina.  
Ver folheto informativo para informação adicional.

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição, **perfusão tem de ser feita através de um filtro em linha.**  
Apenas para utilização única

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

### 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1245/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis 240 mg concentrado para solução para perfusão**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

PREVYMIS 240 mg concentrado estéril  
letermovir  
IV, **perfusão tem de ser feita através de um filtro em linha.**

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

MSD

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**Cartonagem exterior para 480 mg concentrado para solução para perfusão**

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 480 mg concentrado para solução para perfusão  
letermovir

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 24 ml contém 480 mg de letermovir.  
Cada ml contém 20 mg de letermovir.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio e ciclodextrina.  
Ver folheto informativo para informação adicional.

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição, **perfusão tem de ser feita através de um filtro em linha.**  
Apenas para utilização única

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

### 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1245/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis 480 mg concentrado para solução para perfusão**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

PREVYMIS 480 mg concentrado estéril  
letermovir  
IV, **perfusão tem de ser feita através de um filtro em linha.**

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

MSD

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### **PREVYMIS 240 mg comprimidos revestidos por película** **PREVYMIS 480 mg comprimidos revestidos por película** letermovir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é PREVYMIS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar PREVYMIS
3. Como tomar PREVYMIS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar PREVYMIS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é PREVYMIS e para que é utilizado**

PREVYMIS é um medicamento antiviral sujeito a receita médica que contém a substância ativa letermovir.

PREVYMIS é um medicamento para adultos que foram recentemente submetidos a um transplante de medula óssea. Este medicamento impede que fique doente por CMV (“citomegalovírus”).

CMV é um vírus que muitas pessoas têm sem saber. Normalmente, o CMV permanece apenas no organismo sem causar danos. Contudo, se o seu sistema imunitário estiver debilitado após um transplante de medula óssea, tem maior risco de ficar doente por CMV.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar PREVYMIS**

##### **Não tome PREVYMIS se:**

- tem alergia ao letermovir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- toma algum destes medicamentos:
  - pimizida – usada para tratar a síndrome de Tourette
  - alcaloides ergotamínicos (tais como ergotamina e di-hidroergotamina) – usados nas enxaquecas.
- toma o seguinte produto à base de plantas:
  - hipericão (*Hypericum perforatum*)

Não tome PREVYMIS se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar PREVYMIS.

##### **Se está a tomar PREVYMIS com ciclosporina, não tome os seguintes medicamentos:**

- dabigatran – usado para coágulos de sangue
- atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pitavastatina – para colesterol elevado

### **Advertências e precauções**

Se está também a tomar um medicamento para o colesterol elevado (ver lista de medicamentos na secção em baixo “Outros medicamentos e PREVYMIS”) tem de informar imediatamente o seu médico se sentir moinhas ou dores musculares sem causa aparente, principalmente se sentir mal estar ou febre. Pode ser necessário alterar o seu medicamento ou a dose. Ver o folheto informativo do seu outro medicamento para mais informação.

Podem ser necessárias análises adicionais ao sangue para monitorizar os seguintes medicamentos:

- Ciclosporina, tacrolímus, sirolímus
- Voriconazol

### **Crianças e adolescentes**

PREVYMIS não é para utilizar em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque PREVYMIS não foi estudado neste grupo de idades.

### **Outros medicamentos e PREVYMIS**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque PREVYMIS pode afetar a forma como outros medicamentos atuam e outros medicamentos podem afetar a forma como PREVYMIS atua. O seu médico ou farmacêutico irá informá-lo se é seguro tomar PREVYMIS com outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não pode tomar** com PREVYMIS (ver a lista a seguir a “Não tome PREVYMIS se:”).

Existem alguns medicamentos adicionais que **não pode tomar** com PREVYMIS e ciclosporina (ver a lista a seguir a “Se está a tomar PREVYMIS com ciclosporina, não tome os seguintes medicamentos:”).

Informe também o seu médico se está a tomar algum dos medicamentos seguintes. Isto porque o seu médico pode precisar de alterar os seus medicamentos ou alterar a dose dos seus medicamentos:

- alfentanilo – para a dor grave
- fentanilo – para a dor grave
- quinidina – para ritmo cardíaco anormal
- ciclosporina, tacrolímus, sirolímus – usados para prevenir rejeição do transplante
- voriconazol – para infeções fúngicas
- estatinas, tais como atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, sinvastatina, pravastatina, pitavastatina – para colesterol elevado
- glibenclamida, repaglinida – para açúcar no sangue elevado
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – para crises ou convulsões
- dabigatrano, varfarina – usado para fluidificar o sangue ou para coágulos de sangue
- midazolam – usado como sedativo
- amiodarona – usado para corrigir batimentos cardíacos irregulares
- esteroides contracetivos orais – para controlo de natalidade
- omeprazol, pantoprazol – para úlceras no estômago e outros problemas no estômago
- nafcilina – para infeções bacterianas
- rifabutina, rifampicina – para infeções micobacterianas
- tioridazina – para perturbações psiquiátricas
- bosentano – para pressão arterial elevada nos vasos dos pulmões
- efavirenz, etravirina, nevirapina, lopinavir, ritonavir – para VIH
- modafinil – para estado de vigília

Pode pedir ao seu médico ou farmacêutico uma lista de medicamentos que podem interagir com PREVYMIS.

### **Gravidez**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. PREVYMIS não é recomendado durante a gravidez. Isto porque este medicamento

não foi estudado durante a gravidez e não se sabe se PREVYMIS poderá afetar o seu bebé enquanto está grávida.

### **Amamentação**

Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. A amamentação não é recomendada enquanto está a tomar PREVYMIS. Isto porque não se sabe se PREVYMIS passa para o leite materno e consequentemente para o seu bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

PREVYMIS pode ter uma influência menor na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver em baixo secção 4. “Efeitos indesejáveis possíveis”). Foi comunicado por alguns doentes fadiga (sensação de cansaço extremo) e vertigens (sensação de andar à roda), durante o tratamento com PREVYMIS. Se tiver algum destes efeitos não conduza nem utilize máquinas até que essa sensação desapareça.

### **PREVYMIS contém lactose**

PREVYMIS contém lactose mono-hidratada. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **PREVYMIS contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar PREVYMIS**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Que dose tomar**

A dose recomendada de PREVYMIS é um comprimido de 480 mg uma vez por dia. Se também toma ciclosporina, o seu médico irá reduzir a dose de PREVYMIS para 1 comprimido de 240 mg uma vez por dia.

- Tome PREVYMIS à mesma hora todos os dias.
- Tome com ou sem alimentos.

### **Como tomar**

- Engolir o comprimido inteiro com água. Não partir, esmagar ou mastigar o comprimido.

### **Se tomar mais PREVYMIS do que deveria**

Se tomar mais PREVYMIS do que deveria, fale de imediato com o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar PREVYMIS**

É muito importante que não falhe ou salte doses de PREVYMIS.

- Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Contudo, se está perto da próxima dose, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte no horário normal.
- Não tome duas doses de PREVYMIS ao mesmo tempo para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Se não tem a certeza do que fazer, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Não pare de tomar PREVYMIS**

Não pare de tomar PREVYMIS sem primeiro falar com o seu médico. Não fique sem PREVYMIS. Isto irá ajudar o medicamento a melhor prevenir que fique doente com CMV após receber um transplante de medula óssea.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em 10 pessoas

- diarreia
- sensação de enjoo (náuseas)
- enjoos (vômitos)

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em 100 pessoas

- reação alérgica (hipersensibilidade) – os sinais podem incluir pieira, dificuldade em respirar, erupção na pele ou urticária, comichão, inchaço
- perda de apetite
- alteração no paladar
- dor de cabeça
- sensação de andar à roda (vertigens)
- dor no estômago
- alterações nos testes laboratoriais à função do fígado (i.e. valores aumentados das enzimas do fígado)
- espasmos musculares
- creatinina no sangue elevada – observado em análises ao sangue
- sensação de cansaço extremo (fadiga)
- inchaço das mãos ou dos pés

#### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar PREVYMIS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

##### Qual a composição de PREVYMIS

A substância ativa é o letermovir. Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de letermovir ou 480 mg de letermovir.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460), croscarmelose de sódio (E468), povidona (E1201), sílica coloidal anidra (E551), estearato de magnésio (E470b).

Revestimento

Lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E1518), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (apenas para os comprimidos de 480 mg) (E172), cera carnaúba (E903). Ver secção 2 “PREVYMIS contém lactose” e “PREVYMIS contém sódio”.

**Qual o aspeto de PREVYMIS e conteúdo da embalagem**

PREVYMIS 240 mg comprimido revestido por película (“comprimido”) é um comprimido de forma oval, amarelo, gravado com “591” de um lado e o logotipo da empresa do outro lado. O comprimido tem 16,5 mm de comprimento e 8,5 mm de largura.

PREVYMIS 480 mg comprimido revestido por película (“comprimido”) é um comprimido de forma oval, cor-de-rosa, bi-convexo, gravado com “595” de um lado e o logotipo da empresa do outro lado. O comprimido tem 21,2 mm de comprimento e 10,3 mm de largura.

Os 28x1 comprimidos são acondicionados numa embalagem que contém blisters destacáveis para dose unitária de Poliamida/Alumínio/PVC – Alumínio (total de 28 comprimidos).

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)



e-mail@msd.de

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska:**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

### **Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

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

### **Latvija**

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

medicalinfo.nl@merck.com

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### PREVYMIS 240 mg concentrado para solução para perfusão PREVYMIS 480 mg concentrado para solução para perfusão letermovir

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser dado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é PREVYMIS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser dado PREVYMIS
3. Como lhe será dado PREVYMIS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar PREVYMIS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é PREVYMIS e para que é utilizado**

PREVYMIS é um medicamento antiviral sujeito a receita médica que contém a substância ativa letermovir.

PREVYMIS é um medicamento para adultos que foram recentemente submetidos a um transplante de medula óssea. Este medicamento impede que fique doente por CMV (“citomegalovírus”).

CMV é um vírus que muitas pessoas têm sem saber. Normalmente, o CMV permanece apenas no organismo sem causar danos. Contudo, se o seu sistema imunitário estiver debilitado após um transplante de medula óssea, tem maior risco de ficar doente por CMV.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser dado PREVYMIS**

##### **Não lhe deve ser dado PREVYMIS se:**

- tem alergia ao letermovir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- toma algum destes medicamentos:
  - pimozida – usada para tratar a síndrome de Tourette
  - alcaloides ergotamínicos (tais como ergotamina e di-hidroergotamina) – usados nas enxaquecas.
- toma o seguinte produto à base de plantas:
  - hipericão (*Hypericum perforatum*)

Não lhe deve ser dado PREVYMIS se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser dado PREVYMIS.

##### **Se está a tomar PREVYMIS com ciclosporina, não tome os seguintes medicamentos:**

- dabigatrano – usado para coágulos de sangue
- atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pitavastatina – para colesterol elevado

#### **Advertências e precauções**

Se está também a tomar um medicamento para o colesterol elevado (ver lista de medicamentos na secção em baixo “Outros medicamentos e PREVYMIS”) tem de informar imediatamente o seu médico

se sentir moinhas ou dores musculares sem causa aparente, principalmente se sentir mal estar ou febre. Pode ser necessário alterar o seu medicamento ou a dose. Ver o folheto informativo do seu outro medicamento para mais informação.

Podem ser necessárias análises adicionais ao sangue para monitorizar os seguintes medicamentos:

- Ciclosporina, tacrolímus, sirolímus
- Voriconazol

### **Crianças e adolescentes**

PREVYMIS não é para utilizar em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque PREVYMIS não foi estudado neste grupo de idades.

### **Outros medicamentos e PREVYMIS**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque PREVYMIS pode afetar a forma como outros medicamentos atuam e outros medicamentos podem afetar a forma como PREVYMIS atua. O seu médico ou farmacêutico irá informá-lo se é seguro tomar PREVYMIS com outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não pode tomar** com PREVYMIS (ver a lista a seguir a “Não lhe deve ser dado PREVYMIS se:”).

Existem alguns medicamentos adicionais que **não pode tomar** com PREVYMIS e ciclosporina (ver a lista a seguir a “Se está a tomar PREVYMIS com ciclosporina, não tome os seguintes medicamentos:”).

Informe também o seu médico se está a tomar algum dos medicamentos seguintes. Isto porque o seu médico pode precisar de alterar os seus medicamentos ou alterar a dose dos seus medicamentos:

- alfentanilo – para a dor grave
- fentanilo – para a dor grave
- quinidina – para ritmo cardíaco anormal
- ciclosporina, tacrolímus, sirolímus – usados para prevenir rejeição do transplante
- voriconazol – para infeções fúngicas
- estatinas, tais como atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, sinvastatina, pravastatina, pitavastatina – para colesterol elevado
- glibenclamida, repaglinida – para açúcar no sangue elevado
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – para crises ou convulsões
- dabigatrano, varfarina – usado para fluidificar o sangue ou para coágulos de sangue
- midazolam – usado como sedativo
- amiodarona – usado para corrigir batimentos cardíacos irregulares
- esteroides contracetivos orais – para controlo de natalidade
- omeprazol, pantoprazol – para úlceras no estômago e outros problemas no estômago
- nafcilina – para infeções bacterianas
- rifabutina, rifampicina – para infeções micobacterianas
- tioridazina – para perturbações psiquiátricas
- bosentano – para pressão arterial elevada nos vasos dos pulmões
- efavirenz, etravirina, nevirapina, lopinavir, ritonavir – para VIH
- modafinil – para estado de vigília

Pode pedir ao seu médico ou farmacêutico uma lista de medicamentos que podem interagir com PREVYMIS.

### **Gravidez**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. PREVYMIS não é recomendado durante a gravidez. Isto porque este medicamento não foi estudado durante a gravidez e não se sabe se PREVYMIS poderá afetar o seu bebé enquanto está grávida.

### **Amamentação**

Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. A amamentação não é recomendada enquanto está a tomar PREVYMIS. Isto porque não se sabe se PREVYMIS passa para o leite materno e conseqüentemente para o seu bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

PREVYMIS pode ter uma influência menor na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver em baixo secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis). Foi comunicado por alguns doentes fadiga (sensação de cansaço extremo) e vertigens (sensação de andar à roda), durante o tratamento com PREVYMIS. Se tiver algum destes efeitos não conduza nem utilize máquinas até que essa sensação desapareça.

### **PREVYMIS contém sódio**

PREVYMIS contém sódio. Se está em dieta controlada de sódio, fale com o seu médico antes de lhe ser dado este medicamento.

Cada frasco para injetáveis de 240 mg contém 23 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 1,15% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Cada frasco para injetáveis de 480 mg contém 46 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 2,30 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

### **PREVYMIS contém ciclodextrina**

Cada dose de 240 mg (frasco para injetáveis de 12 ml) deste medicamento contém 1800 mg de ciclodextrina.

Cada dose de 480 mg (frasco para injetáveis de 24 ml) deste medicamento contém 3600 mg de ciclodextrina.

Se tem uma doença renal, fale com o seu médico antes de receber este medicamento.

## **3. Como lhe será dado PREVYMIS**

A dose recomendada de PREVYMIS é 480 mg uma vez por dia. Se também toma ciclosporina, o seu médico irá reduzir a dose de PREVYMIS para 240 mg uma vez por dia.

PREVYMIS ser-lhe-á dado por perfusão (gotas) na veia e irá demorar cerca de 1 hora. Ser-lhe-á dado PREVYMIS uma vez por dia.

### **Se lhe for dado mais PREVYMIS do que deveria**

Se pensa que lhe foi dado mais PREVYMIS do que deveria fale imediatamente com o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido da sua consulta para que lhe seja dado PREVYMIS**

É muito importante que não falhe ou salte doses de PREVYMIS.

- Se se esquecer da sua consulta para que lhe seja dado PREVYMIS, fale de imediato com o seu médico para agendar uma nova consulta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em 10 pessoas

- diarreia
- sensação de enjoo (náuseas)
- enjoos (vômitos)

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em 100 pessoas

- reação alérgica (hipersensibilidade) – os sinais podem incluir pieira, dificuldade em respirar, erupção na pele ou urticária, comichão, inchaço
- perda de apetite
- alteração no paladar
- dor de cabeça
- sensação de andar à roda (vertigens)
- dor no estômago
- alterações nos testes laboratoriais à função do fígado (i.e. valores aumentados das enzimas do fígado)
- espasmos musculares
- creatinina no sangue elevada – observado em análises ao sangue
- sensação de cansaço extremo (fadiga)
- inchaço das mãos ou dos pés

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar PREVYMIS**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 48 horas a 25°C e durante 48 horas a temperaturas entre 2 e 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem normalmente ser superiores a 24 horas a temperatura entre 2 e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Qualquer porção de solução para perfusão não utilizada deve ser descartada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de PREVYMIS

A substância ativa é o letermovir. Cada frasco para injetáveis contém 240 mg ou 480 mg de letermovir. Cada ml de concentrado contém 20 mg.

Os outros componentes são: hidroxilpropilbetadex (ciclodextrina), cloreto de sódio, hidróxido de sódio (E524), água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “PREVYMIS contém sódio” e “PREVYMIS contém ciclodextrina”.

### Qual o aspeto de PREVYMIS e conteúdo da embalagem

PREVYMIS 240 mg e 480 mg concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é um líquido transparente e incolor e pode conter algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas relacionadas com o produto.

O concentrado para solução para perfusão de 240 mg e 480 mg está acondicionado em frascos para injetáveis de vidro incolor. Cada frasco para injetáveis está acondicionado numa embalagem de cartão.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

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

### Nederland

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

### Eesti

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

### Norge

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

### Ελλάδα

### Österreich

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska:**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Instruções para administração de PREVYMIS concentrado para solução para perfusão



Os frascos para injetáveis de PREVYMIS concentrado para solução para perfusão são de utilização única. Descartar qualquer medicamento não utilizado.

#### Administração através de um filtro em linha estéril de PES de 0,2 ou 0,22 micron

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão pode conter algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas relacionadas com o produto. A administração da solução diluída de PREVYMIS requer a utilização de um filtro em linha estéril de PES de 0,2 ou 0,22 micron, independentemente destas partículas relacionadas com o produto serem visíveis no frasco para injetáveis ou na solução diluída.

#### Preparação

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído antes da administração intravenosa. As instruções de preparação e administração são idênticas para as duas dosagens.

- Inspeccionar o conteúdo do frasco para injetáveis por forma a identificar uma possível descoloração ou existência de partículas antes da diluição. PREVYMIS concentrado para solução para perfusão é uma solução límpida e incolor e pode conter algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas relacionadas com o produto.
- Não utilizar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se contiver outras partículas além de algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas.
- Não usar PREVYMIS concentrado para solução para perfusão com materiais de sacos intravenosos e de *kit* de perfusão contendo poliuretano ou o plastificante dietil-hexil-ftalato (DEHP). Materiais que não contenham ftalato são também materiais que não contêm DEHP.
- Não agitar o frasco para injetáveis de PREVYMIS.
- Adicionar um frasco para injetáveis de dose única (de 12 ml (dose de 240 mg) ou de 24 ml (dose de 480 mg)) de PREVYMIS concentrado para solução para perfusão a um saco intravenoso de 250 ml contendo cloreto de sódio a 0,9% ou dextrose a 5%, e misturar a solução diluída invertendo suavemente. Não agitar.
- Uma vez diluída, a solução de PREVYMIS é límpida, e tem uma tonalidade incolor a amarela. As alterações de cor dentro deste intervalo não afetam a qualidade do medicamento. A solução diluída deve ser inspecionada visualmente para identificar a existência de partículas ou descoloração antes da administração. Descartar o medicamento se a solução diluída estiver turva, descolorada ou contiver outras partículas além de algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas. Se o frasco para injetáveis for adicionado a um saco de solução de diluição IV de 250 ml, a concentração final de letermovir deve ser entre 0,9 mg/ml (para a dose de 240 mg) e 1,8 mg/ml (para a dose de 480 mg).

#### Administração

- A solução diluída tem de ser administrada através de um filtro em linha estéril de polietersulfona (PES) de 0,2 micron ou 0,22 micron.
- Não administrar a solução diluída através de um outro filtro que não um filtro em linha estéril de polietersulfona (PES) de 0,2 micron ou 0,22 micron.
- Administrar apenas por perfusão intravenosa. Não administrar por injeção intravenosa rápida ou bólus.
- Após diluição, administrar PREVYMIS por perfusão intravenosa via cateter venoso periférico ou central durante um período total de aproximadamente 60 minutos. Administrar todo o conteúdo do saco intravenoso.

#### Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis

- PREVYMIS concentrado para solução para perfusão é compatível com soluções de cloreto de sódio a 0,9% e dextrose a 5%.
- Os medicamentos compatíveis estão listados em baixo.

- Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na lista em baixo.
- PREVYMIS não deve ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa (ou cânula) com associações de outros medicamentos e soluções de diluição, exceto os mencionados na lista em baixo.

**Lista de medicamentos compatíveis, quando PREVYMIS e os medicamentos\* são preparados em cloreto de sódio a 0,9%**

- |                                       |                       |
|---------------------------------------|-----------------------|
| • Ampicilina sódica                   | • Fluconazol          |
| • Ampicillina sódica/Sulbactam sódico | • Insulina humana     |
| • Globulina antitumócito              | • Sulfato de magnésio |
| • Caspofungina                        | • Metotrexato         |
| • Daptomicina                         | • Micafungina         |
| • Citrato de fentanilo                |                       |

\*Consultar a informação de prescrição para confirmar a compatibilidade de administração concomitante simultânea.

**Lista de medicamentos compatíveis, quando PREVYMIS e os medicamentos\* são preparados em dextrose a 5%**

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| • Anfotericina B (complexo lipídico) † | • Succinato sódico de hidrocortisona |
| • Anidulafungina                       | • Sulfato de morfina                 |
| • Cefazolina sódica                    | • Bitartarato de noradrenalina       |
| • Ceftarolina                          | • Pantoprazol sódico                 |
| • Ceftriaxona sódica                   | • Cloreto de potássio                |
| • Doripenem                            | • Fosfato de potássio                |
| • Famotidina                           | • Tacrolímus                         |
| • Ácido fólico                         | • Telavancina                        |
| • Ganciclovir sódico                   | • Tigeciclina                        |

\*Consultar a informação de prescrição para confirmar a compatibilidade de administração concomitante simultânea.

† Anfotericina B (complexo lipídico) é compatível com PREVYMIS. No entanto, Anfotericina B (lipossómica) é incompatível (ver secção 6.2).

**Materiais compatíveis de sacos intravenosos e de *kit* de perfusão**

PREVYMIS é compatível com os seguintes materiais de sacos intravenosos e de *kit* de perfusão. Não devem ser utilizados materiais de sacos intravenosos ou de *kit* de perfusão que não os listados em baixo.

*Materiais dos sacos intravenosos*

Policloreto de vinilo (PVC), acetato de vinilo de etileno (EVA) e poliolefina (polipropileno e polietileno)

*Materiais do kit de perfusão*

PVC, polietileno (PE), polibutadieno (PBD), borracha de silicone (SR), copolímero estireno-butadieno (SBC), copolímero estireno-butadieno-estireno (SBS), poliestireno (PS)

*Plastificantes*

Tri (2-etilhexil) trimelitato (TOTM), butil benzil ftalato (BBP)

*Cateteres*

Poliuretano radiopaco

### Medicamentos incompatíveis

PREVYMIS concentrado para solução para perfusão é fisicamente incompatível com cloridrato de amiodarona, anfotericina B (lipossômica), aztreonam, cloridrato de cefepima, ciprofloxacina, ciclosporina, cloridrato de diltiazem, filgrastim, sulfato de gentamicina, levofloxacina, linezolida, lorazepam, cloridrato de midazolam, cloridrato de micofenolato de mofetil, ondansetrom, palonossetrom.

### Materiais incompatíveis de sacos intravenosos e de *kit* de perfusão

PREVYMIS é incompatível com *kit* de tubos para administração intravenosa que contenham plastificantes de dietil-hexil-ftalato (DEHP) e poliuretanos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.