

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tabletten
PREVYMIS 480 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 240 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 480 mg letermovir.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 240 mg filmomhulde tablet bevat 4 mg lactose (als monohydraat).

Elke 480 mg filmomhulde tablet bevat 6,4 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale tablet van 16,5 mm x 8,5 mm met aan de ene kant de opdruk '591' en aan de andere kant het bedrijfslogo.

PREVYMIS 480 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale, biconvexe tablet van 21,2 mm x 10,3 mm met aan de ene kant de opdruk '595' en aan de andere kant het bedrijfslogo.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PREVYMIS is geïndiceerd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

PREVYMIS is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-ziekte bij CMV-seronegatieve volwassenen die een niertransplantaat van een CMV-seropositieve donor [D+/R-] hebben ontvangen.

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antivirale middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met PREVYMIS dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie of een niertransplantatie hebben ondergaan.

Dosering

PREVYMIS is ook verkrijgbaar als concentraat voor oplossing voor infusie (240 mg en 480 mg).

PREVYMIS tabletten en concentraat voor oplossing voor infusie mogen naar goedvinden van de arts door elkaar worden gebruikt zonder dat dosisaanpassingen nodig zijn.

De aanbevolen dosis van PREVYMIS is eenmaal daags één tablet van 480 mg.

HSCT

De behandeling met PREVYMIS dient na de HSCT te worden opgestart. Er mag op de dag van de transplantatie en niet later dan 28 dagen na de HSCT met PREVYMIS worden begonnen. De behandeling met PREVYMIS mag voor of na het aanslaan van de donorstamcellen worden opgestart. De profylaxe met PREVYMIS dient tot 100 dagen na de HSCT te worden voortgezet.

Voortgezette profylaxe met PREVYMIS langer dan 100 dagen na de HSCT kan voor bepaalde patiënten met een hoog risico op late CMV-reactivatie nuttig zijn (zie rubriek 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van PREVYMIS langer dan 200 dagen, is niet bestudeerd in klinische onderzoeken.

Niertransplantatie

De behandeling met PREVYMIS dient te worden opgestart op de dag van de transplantatie en niet later dan 7 dagen na de niertransplantatie en dient tot 200 dagen na de transplantatie te worden voortgezet.

Dosisaanpassing

Als PREVYMIS gelijktijdig met ciclosporine wordt toegediend, dient de dosis van PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

- Als er met ciclosporine wordt begonnen nadat de behandeling met PREVYMIS is opgestart, dient de volgende dosis PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg.
- Als de behandeling met ciclosporine wordt gestaakt nadat er met PREVYMIS is begonnen, dient de volgende dosis PREVYMIS te worden verhoogd naar eenmaal daags 480 mg.
- Als de behandeling met ciclosporine tijdelijk wordt onderbroken vanwege hoge ciclosporineniveaus, is er geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig.

Gemiste dosis

Patiënten dienen de instructie te krijgen dat ze een gemiste dosis PREVYMIS dienen in te nemen zodra ze eraan denken. Als ze er pas aan denken als het al tijd is voor de volgende dosis, dienen ze de gemiste dosis over te slaan en verder te gaan met het normale schema. Patiënten mogen geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen en mogen niet meer innemen dan de voorgeschreven dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig op basis van leeftijd (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) tot matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. PREVYMIS wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Gecombineerde lever- en nierfunctiestoornis

PREVYMIS wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis in combinatie met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis van PREVYMIS wordt niet aanbevolen voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Er kan geen dosisaanbeveling worden gegeven voor patiënten met terminale nierziekte (ESRD) met of zonder dialyse. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet aangetoond voor patiënten met ESRD.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van PREVYMIS bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tablet mag niet in stukjes worden gedeeld, fijngemaakt of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met pimozide (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met ergotalkaloïden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.5).

Wanneer letermovir gecombineerd wordt met ciclosporine:

Gelijktijdig gebruik van dabigatran, atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine of pitavastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring van CMV-DNA bij HSCT-ontvangers

In een fase 3-onderzoek (P001) werden de veiligheid en werkzaamheid van letermovir vastgesteld bij HSCT-patiënten met een negatief CMV-DNA-testresultaat vóór het opstarten van profylaxe. CMV-DNA werd wekelijks gecontroleerd tot week 14 na transplantatie, en vervolgens elke twee weken tot week 24 na transplantatie. In gevallen van klinisch significante CMV-DNA-emie of ziekte werd de profylaxe met letermovir stopgezet en werd preëemptieve therapie (PET) of behandeling volgens de standaardzorg opgestart. Bij patiënten bij wie profylaxe met letermovir werd opgestart en de uitgangswaarde van de CMV-DNA-test bij aanvang vervolgens positief bleek te zijn, kon de profylaxe worden voortgezet indien niet aan de criteria voor PET werd voldaan (zie rubriek 5.1).

Risico op bijwerkingen of verminderd therapeutisch effect vanwege geneesmiddelinteracties

Het gelijktijdig gebruik van PREVYMIS en bepaalde geneesmiddelen kan leiden tot bekende of potentieel significante geneesmiddelinteracties, waarvan sommige kunnen leiden tot:

- mogelijk klinisch significante bijwerkingen door blootstelling aan hogere concentraties gelijktijdig toegediende geneesmiddelen of letermovir.
- significante verlaging van de plasmaconcentraties van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel, wat kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel.

Zie Tabel 1 voor maatregelen om deze bekende of potentieel significante geneesmiddelinteracties te voorkomen of te behandelen, met inbegrip van doseringsaanbevelingen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Geneesmiddelinteracties

PREVYMIS dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld alfentanil, fentanyl en kinidine) aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verhogingen in de plasmaconcentraties van CYP3A-substraten. Nauwgezette controle en/of dosisaanpassing van de gelijktijdig toegediende CYP3A-substraten worden aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Extra controle van ciclosporine, tacrolimus en sirolimus wordt over het algemeen aanbevolen in de eerste 2 weken na starten en stopzetten van letermovir (zie rubriek 4.5) en na verandering van de toedieningsweg van letermovir.

Letermovir is een matige inductor van enzymen en transporters. Inductie kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van sommige gemetaboliseerde en getransporteerde geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Daarom wordt therapeutische drug monitoring (TDM) aanbevolen voor voriconazol.

Gelijktijdige toediening van dabigatran moet voorkomen worden vanwege het risico op verminderde werkzaamheid van dabigatran.

Letermovir kan de plasmaconcentraties van geneesmiddelen getransporteerd door OATP1B1/3 verhogen, zoals veel van de statines (zie rubriek 4.5 en Tabel 1).

Hulpstoffen

PREVYMIS bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemene informatie over verschillen in blootstelling tussen verschillende letermovirbehandelschema's:

- De geschatte plasmablootstelling aan letermovir is verschillend afhankelijk van het gebruikte doseringsschema (zie tabel in rubriek 5.2). Daarom zullen de klinische gevolgen van geneesmiddelinteracties voor letermovir afhankelijk zijn van welk letermovirschema wordt gebruikt en of letermovir al dan niet wordt gecombineerd met ciclosporine.
- De combinatie van ciclosporine en letermovir kan leiden tot duidelijker of extra effecten op gelijktijdige geneesmiddelen ten opzichte van alleen letermovir (zie Tabel 1).

Effect van andere geneesmiddelen op letermovir

In vivo zijn de eliminatieroutes van letermovir uitscheiding via de gal en glucuronidatie. Het relatieve belang van deze routes is onbekend. Beide eliminatieroutes omvatten actieve opname in de hepatocyt door de hepatische opnametransporters OATP1B1/3. Na opname wordt glucuronidatie van letermovir gemedieerd door UGT1A1 en 3. Letermovir blijkt ook onderhevig te zijn aan door P-gp en BCRP gemedieerde efflux in de lever en darmen (zie rubriek 5.2).

Inductoren van geneesmiddel-metaboliserende enzymen of transporters

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS (met of zonder ciclosporine) met krachtige en gematigde inductoren van transporters (bijvoorbeeld P-gp) en/of enzymen (bijvoorbeeld UGT's) wordt niet aanbevolen, omdat het kan leiden tot subtherapeutische blootstelling aan letermovir (zie tabel 1).

- Voorbeelden van krachtige inductoren zijn rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), rifabutine en fenobarbital.

- Voorbeelden van gematigde inductoren zijn thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz en etravirine.

Gelijktijdige toediening met rifampicine resulteerde in een initiële verhoging in de plasmaconcentraties van letermovir (vanwege OATP1B1/3 en/of P-gp-remming) die niet klinisch relevant is, gevolgd door klinisch relevante verlagingen in plasmaconcentraties van letermovir (vanwege inductie van P-gp/UGT) bij voortgezette gelijktijdige toediening met rifampicine (zie tabel 1).

Additionele effecten van andere producten op letermovir wanneer gecombineerd met ciclosporine

Remmers van OATP1B1 of 3

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS met geneesmiddelen die remmers van OATP1B1/3-transporters zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van letermovir. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine (een krachtige OATP1B1/3-remmer), is de aanbevolen dosering PREVYMIS eenmaal daags 240 mg (zie Tabel 1 en rubrieken 4.2 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden als andere OATP1B1/3-remmers worden toegevoegd aan letermovir gecombineerd met ciclosporine.

- Voorbeelden van OATP1B1-remmers zijn gemfibrozil, erytromycine, claritromycine en verschillende proteaseremmers (atazanavir, simeprevir).

Remmers van P-gp/BCRP

In-vitro-resultaten wijzen erop dat letermovir een substraat is van P-gp/BCRP. Veranderingen in de plasmaconcentraties van letermovir als gevolg van P-gp/BCRP-remming door itraconazol waren niet klinisch relevant.

Effect van letermovir op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die voornamelijk worden geëlimineerd door metabolisering of beïnvloed door actief transport

Letermovir is *in vivo* een algemene inductor van enzymen en transporters. Inductie kan verwacht worden behalve wanneer een bepaald enzym of transporter ook geremd wordt (zie hieronder). Daarom kan letermovir in potentie leiden tot een verlaagde plasmablootstelling en mogelijk verlaagde werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die voornamelijk geëlimineerd worden door metabolisering of door actief transport.

De omvang van het inductie-effect is afhankelijk van de toedieningsweg van letermovir en of ciclosporine gelijktijdig wordt gebruikt. Het volledige inductie-effect kan verwacht worden na 10-14 dagen behandeling met letermovir. De tijd die nodig is om de *steady-state* van een specifiek beïnvloed geneesmiddel te bereiken, zal ook de tijd beïnvloeden die nodig is om het volledige effect op de plasmaconcentraties te bereiken.

Letermovir is *in vitro* een remmer van CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 en OAT3 bij *in vivo* relevante concentraties. *In-vivo*-onderzoeken die het netto-effect onderzoeken op CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 en additioneel op CYP2C19, zijn beschikbaar. Het *in-vivo*-netto-effect op de andere genoemde enzymen en transporters is niet bekend. Gedetailleerde informatie wordt hieronder weergegeven.

Het is onbekend of letermovir de blootstelling aan piperacilline/tazobactam, amfotericine B en micafungine kan beïnvloeden. De potentiële interactie tussen letermovir en deze geneesmiddelen is niet onderzocht. Er bestaat een theoretisch risico op verlaagde blootstelling vanwege inductie maar de omvang van het effect en daarmee de klinische relevantie zijn momenteel onbekend.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A

Letermovir is *in vivo* een matige remmer van CYP3A. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en oraal midazolam (een CYP3A-substraat) leidt tot 2 tot 3 keer hogere plasmaconcentraties van midazolam. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS kan leiden tot klinisch relevante verhogingen in de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende CYP3A-substraten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). - Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn bepaalde immunosuppressiva (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA-reductaseremmers en amiodaron (zie Tabel 1). Pimozide en ergotalkaloïden zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De omvang van de CYP3A-remmende werking is afhankelijk van de toedieningsweg van letermovir en of ciclosporine gelijktijdig wordt gebruikt.

Vanwege tijdsafhankelijke remming en gelijktijdige inductie is het mogelijk dat het netto enzymremmende effect pas bereikt wordt na 10-14 dagen. De tijd die nodig is om de *steady-state* van een specifiek beïnvloed geneesmiddel te bereiken, zal ook de tijd beïnvloeden die nodig is om het volledige effect op de plasmaconcentraties te bereiken. Wanneer de behandeling gestopt wordt, duurt het 10-14 dagen voordat de remmende werking verdwenen is. Als er gecontroleerd wordt, wordt dit aanbevolen in de eerste 2 weken na starten en stopzetten van letermovir (zie rubriek 4.4) en na verandering van de toedieningsweg van letermovir.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door OATP1B1/3

Letermovir is een remmer van OATP1B1/3-transporters. Toediening van PREVYMIS kan leiden tot een klinisch relevante verhoging in de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende OATP1B1/3-substraten.

- Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn HMG-CoA-reductaseremmers, fexofenadine, repaglinide en glyburide (zie Tabel 1). Bij vergelijking van de toediening van letermovir zonder ciclosporine, is het effect duidelijker na intraveneuze dan na orale toediening van letermovir.

De omvang van OATP1B1/3-remming op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is waarschijnlijk groter bij gelijktijdige toediening van PREVYMIS met ciclosporine (een krachtige OATP1B1/3-remmer). Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer de behandeling met letermovir wordt aangepast gedurende de behandeling met een OATP1B1/3-substraat.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9 en/of CYP2C19

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en voriconazol (een CYP2C19-substraat) leidt tot aanzienlijk verlaagde plasmaconcentraties van voriconazol, wat erop wijst dat letermovir een inductor is van CYP2C19. CYP2C9 wordt waarschijnlijk ook geïnduceerd. Letermovir heeft het vermogen om de blootstelling van CYP2C9- en/of CYP2C19-substraten te verlagen, mogelijk resulterend in subtherapeutische niveaus.

- Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn warfarine, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidine en tolbutamide (zie Tabel 1).

Het effect is naar verwachting minder duidelijk voor oraal letermovir zonder ciclosporine dan voor intraveneus letermovir met of zonder ciclosporine, of oraal letermovir met ciclosporine. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer de behandeling met letermovir wordt aangepast gedurende de behandeling met een CYP2C9- of CYP2C19-substraat. Zie ook algemene informatie over inductie hierboven met betrekking tot het tijdsverloop van de interactie.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8

In vitro remt letermovir CYP2C8, maar afgaande op zijn inductiepotentieel kan het ook CYP2C8 induceren. Het *in-vivo*-nettoresultaat is onbekend.

- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat voornamelijk geëlimineerd wordt door CYP2C8 is repaglinide (zie Tabel 1). Gelijktijdig gebruik van repaglinide en letermovir met of zonder ciclosporine wordt niet aangeraden.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door P-gp in de darm

Letermovir is een inductor van intestinaal P-gp. Toediening van PREVYMIS kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die significant getransporteerd worden door P-gp in de darm zoals dabigatran en sofosbuvir.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6, UGT1A1 of getransporteerd door BCRP of OATP2B1

Letermovir is *in vivo* een algemene inductor maar ook is waargenomen dat het *in vitro* een remmer is van CYP2B6, UGT1A1, BCRP en OATP2B1. Het *in-vivo*-netto-effect is onbekend. Daarom kunnen de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporters zijn, hoger of lager zijn bij gelijktijdige toediening met letermovir. Aanvullende controle kan raadzaam zijn; raadpleeg de productinformatie van het desbetreffende geneesmiddel.

- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat wordt gemetaboliseerd door CYP2B6 is bupropion.

- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door UGT1A1 zijn raltegravir en dolutegravir.

- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden getransporteerd door BCRP zijn onder meer rosuvastatine en sulfasalazine.

- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat wordt getransporteerd door OATP2B1 is celiprolol.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door de niertransporter OAT3

In-vitro-gegevens tonen aan dat letermovir een remmer is van OAT3; daarom kan letermovir *in vivo* een OAT3-remmer zijn. Plasmaconcentraties van geneesmiddelen die getransporteerd worden door OAT3 kunnen verhoogd zijn.

- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden getransporteerd door OAT3 zijn ciprofloxacine, tenofovir, imipenem en cilastatine.

Algemene informatie

Als dosisaanpassingen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden doorgevoerd vanwege behandeling met PREVYMIS, dienen de doses opnieuw te worden aangepast wanneer de behandeling met PREVYMIS is voltooid. Een dosisaanpassing kan ook nodig zijn wanneer er van toedieningsweg of immunosuppressivum wordt veranderd.

Tabel 1 geeft een lijst met vastgestelde of mogelijk klinisch significante geneesmiddelinteracties. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met PREVYMIS of betreffen verwachte geneesmiddelinteracties die met PREVYMIS kunnen optreden (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.1 en 5.2).

Tabel 1: Interacties en dosisaanbevelingen met andere geneesmiddelen. Houd er rekening mee dat de tabel niet omvangrijk is, maar voorbeelden levert van klinisch relevante interacties. Zie ook de algemene tekst over geneesmiddelinteracties hierboven.

Tenzij anders aangegeven, zijn interactiestudies uitgevoerd met oraal letermovir zonder ciclosporine. Houd er rekening mee dat het interactiepotentieel en klinische consequenties anders kunnen zijn afhankelijk van of letermovir oraal of intraveneus wordt toegediend en of ciclosporine gelijktijdig gebruikt wordt. Wanneer de toedieningsweg of het immunosuppressivum veranderd wordt, moet de aanbeveling over gelijktijdige toediening herzien worden.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Antibiotica		
nafcilline	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Nafcilline kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en nafcilline wordt niet aanbevolen.
Antischimmelmiddelen		
fluconazol (enkelvoudige dosis van 400 mg)/letermovir (enkelvoudige dosis van 480 mg)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interactie bij <i>steady-state</i> niet onderzocht. Verwacht: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Geen dosisaanpassing vereist.
itraconazol (200 mg eenmaal daags PO)/letermovir (480 mg eenmaal daags PO)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Geen dosisaanpassing vereist.
posaconazol [‡] (enkelvoudige dosis van 300 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Geen dosisaanpassing vereist.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
voriconazol [‡] (tweemaal daags 200 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19-inductie)	Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, wordt TDM voor voriconazol aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir of immunosuppressivum.
Antimycobacteriële middelen		
rifabutine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Rifabutine kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en rifabutine wordt niet aanbevolen.
rifampicine		
(600 mg enkelvoudige dosis PO)/ letermovir (480 mg enkelvoudige dosis PO)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (OATP1B1/3- en/of P-gp-remming)	Meervoudige doses rifampicine verlagen de plasmaconcentraties van letermovir. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en rifampicine wordt niet aanbevolen.
(600 mg enkelvoudige dosis intraveneus)/ letermovir (480 mg enkelvoudige dosis PO)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (OATP1B1/3- en/of P-gp-remming)	
(600 mg eenmaal daags PO)/ letermovir (480 mg eenmaal daags PO)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Som van OATP1B1/3- en/of P-gp-remming en P-gp/UGT-inductie)	
(600 mg eenmaal daags PO (24 uur na rifampicine) [§] / letermovir (480 mg eenmaal daags PO)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (P-gp/UGT-inductie)	
Antipsychotica		
thioridazine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Thioridazine kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en thioridazine wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Endotheline-antagonisten		
bosentan	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Bosentan kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en bosentan wordt niet aanbevolen.
Antivirale middelen		
aciclovir [‡] (enkelvoudige dosis van 400 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Geen dosisaanpassing vereist.
valaciclovir	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ valaciclovir	Geen dosisaanpassing vereist.
Kruidenproduct		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Sint-janskruid kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en sint-janskruid is gecontra-indiceerd.
Anti-hiv-geneesmiddelen		
efavirenz	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie) ↑ of ↓ efavirenz (CYP2B6-remming of -inductie)	Efavirenz kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en efavirenz wordt niet aanbevolen.
etravirine, nevirapine, ritonavir, lopinavir	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Deze antivirale middelen kunnen de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS met deze antivirale middelen wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
HMG-CoA-reductaseremmers		
atorvastatine [‡] (enkelvoudige dosis van 20 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↑ atorvastatine AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A-, OATP1B1/3-remming)	Er dienen nauwgezette controles op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie plaats te vinden. De dosis atorvastatine mag de dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden bij gelijktijdige toediening met PREVYMIS [#] . Hoewel de omvang van de stijging van de plasmaconcentraties van atorvastatine bij gelijktijdige toediening van PREVYMIS en ciclosporine niet is onderzocht, is deze naar verwachting groter dan met alleen PREVYMIS. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is atorvastatine gecontra-indiceerd.
simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ HMG-CoA-reductaseremmers (CYP3A-, OATP1B1/3-remming)	Letermovir kan de plasmaconcentraties van deze statines substantieel verhogen. Gelijktijdig gebruik met PREVYMIS alleen wordt niet aanbevolen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is het gebruik van deze statines gecontra-indiceerd.
fluvastatine, pravastatine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ HMG-CoA-reductaseremmers (OATP1B1/3- en/of BCRP-remming)	Letermovir kan de concentraties statine in plasma verhogen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met deze statines, kan een dosisverlaging van statine nodig zijn [#] . Er dienen nauwgezette controles op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie plaats te vinden. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, wordt pravastatine niet aanbevolen, terwijl voor fluvastatine een dosisreductie nodig kan zijn [#] . Er dienen nauwgezette controles op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie plaats te vinden.
Immunosuppressiva		
ciclosporine (enkelvoudige dosis van 50 mg)/letermovir (240 mg per dag)	↑ ciclosporine AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-remming)	Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, dient de dosis van PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
ciclosporine (enkelvoudige dosis van 200 mg)/letermovir (240 mg per dag)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-remming)	Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties ciclosporine in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis ciclosporine dient dienovereenkomstig te worden aangepast [#] .
mycofenolaatmofetil (enkelvoudige dosis van 1 g)/letermovir (480 mg per dag)	↔ mycofenolzuur AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Geen dosisaanpassing vereist.
sirolimus [‡] (enkelvoudige dosis van 2 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A-remming) Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir	Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties sirolimus in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis sirolimus dient dienovereenkomstig te worden aangepast [#] . Bij starten of stopzetten van gelijktijdige toediening van ciclosporine met PREVYMIS worden frequente controles van sirolimusconcentraties aanbevolen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, raadpleeg dan ook de productinformatie van sirolimus voor specifieke doseringsaanbevelingen voor gebruik van sirolimus met ciclosporine. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, kan de omvang van de stijging in de sirolimusconcentraties groter zijn dan met alleen PREVYMIS.
tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-remming)	Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties tacrolimus in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis tacrolimus dient dienovereenkomstig te worden aangepast [#] .
tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/letermovir (tweemaal daags 80 mg)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties tacrolimus in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis tacrolimus dient dienovereenkomstig te worden aangepast [#] .

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Orale anticonceptiva		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG) [‡] enkelvoudige dosis (0,15 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Geen dosisaanpassing vereist.
andere systemische orale anticonceptieve steroïden	Risico op ↓ anticonceptieve steroïden	Letermovir kan de plasmaconcentraties van andere orale anticonceptiva verlagen waardoor de werkzaamheid beïnvloed wordt. Om te waarborgen dat voldoende anticonceptief effect wordt bereikt met een oraal anticonceptivum, moeten producten worden gekozen die EE en LNG bevatten.
Antidiabetische geneesmiddelen		
repaglinide	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ of ↓ repaglinide (CYP2C8 inductie, CYP2C8- en OATP1B-remming)	Letermovir kan de concentraties repaglinide in het plasma verhogen of verlagen. (Het netto-effect is onbekend). Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, stijgen de plasmaconcentraties van repaglinide naar verwachting meer als gevolg van de additionele OATP1B-remming door ciclosporine. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen [#] .
glyburide	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ glyburide (OATP1B1/3-remming, CYP3A-remming, CYP2C9-inductie)	Letermovir kan de concentraties glyburide in het plasma verhogen. Frequente controle van de glucoseconcentraties wordt aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, raadpleeg dan ook de productinformatie van glyburide voor specifieke doseringsaanbevelingen.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Anti-epileptica (zie ook algemene tekst)		
carbamazepine, fenobarbital	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Carbamazepine of fenobarbital kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en carbamazepine of fenobarbital wordt niet aanbevolen.
fenytoïne	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie) ↓ fenytoïne (CYP2C9/19-inductie)	Fenytoïne kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Letermovir kan de concentraties fenytoïne in het plasma verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en fenytoïne wordt niet aanbevolen.
Orale anticoagulantia		
warfarine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ warfarine (CYP2C9-inductie)	Letermovir kan de concentraties warfarine in het plasma verlagen. Er dient een frequente controle van de internationale genormaliseerde ratio (INR-waarde) plaats te vinden wanneer warfarine gelijktijdig met PREVYMIS wordt toegediend [#] . Controle wordt aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir of immunosuppressivum.
dabigatran	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ dabigatran (intestinale P-gp-inductie)	Letermovir kan de concentraties dabigatran in het plasma verlagen en kan de werkzaamheid van dabigatran verlagen. Gelijktijdig gebruik van dabigatran moet vermeden worden vanwege het risico op verlaagde werkzaamheid van dabigatran. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is het gebruik van dabigatran gecontra-indiceerd.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Sedativa		
<p>midazolam (enkelvoudige dosis van 1 mg intraveneus)/ letermovir (240 mg eenmaal daags PO)</p> <p>midazolam (enkelvoudige dosis van 2 mg PO)/ letermovir (240 mg eenmaal daags PO)</p>	<p>↑ midazolam intraveneus: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>PO: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(CYP3A-remming)</p>	<p>Nauwlettende klinische controle op ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie dient plaats te vinden tijdens gelijktijdige toediening van PREVYMIS met midazolam. Dosisaanpassing van midazolam dient overwogen te worden[#]. De stijging in de plasmaconcentratie van midazolam kan groter zijn indien oraal midazolam wordt toegediend met letermovir op de klinische dosering dan met de dosis in het onderzoek.</p>
Opioïdagonisten		
<p>Voorbeelden: alfentanil, fentanyl</p>	<p>Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ CYP3A-gemetaboliseerde opioïden</p> <p>(CYP3A-remming)</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening wordt frequente controle aanbevolen op bijwerkingen die verband houden met deze geneesmiddelen. Dosisaanpassing van CYP3A-gemetaboliseerde opioïden kan nodig zijn[#] (zie rubriek 4.4). Controle wordt ook aanbevolen als de toedieningsweg wordt veranderd. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, kan de omvang van de stijging in de plasmaconcentraties van CYP3A-gemetaboliseerde opioïden groter zijn. Nauwgezette klinische controle op respiratoire depressie en/of verlengde sedatie dient plaats te vinden tijdens gelijktijdige toediening van PREVYMIS in combinatie met ciclosporine en alfentanil of fentanyl. Raadpleeg de desbetreffende productinformatie (zie rubriek 4.4).</p>
Antiaritmica		
<p>amiodaron</p>	<p>Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ amiodaron</p> <p>(hoofdzakelijk CYP3A-remming en CYP2C8-remming of inductie)</p>	<p>Letermovir kan de concentraties amiodaron in het plasma verhogen.</p> <p>Frequente controle op bijwerkingen gerelateerd aan amiodaron wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening. Controle van de concentraties van amiodaron dient regelmatig plaats te vinden wanneer amiodaron gelijktijdig wordt toegediend met PREVYMIS[#].</p>

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
kinidine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ kinidine (CYP3A-remming)	Letermovir kan de concentraties kinidine in het plasma verhogen. Nauwlettende klinische controle dient plaats te vinden tijdens toediening van PREVYMIS met kinidine. Raadpleeg de desbetreffende productinformatie [#] .
Cardiovasculaire geneesmiddelen		
digoxine [‡] (enkelvoudige dosis van 0,5 mg)/letermovir (tweemaal daags 240 mg)	↔ digoxine AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp-inductie)	Geen dosisaanpassing vereist.
Protonpompremmers		
omeprazol	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ omeprazol (inductie van CYP2C19) Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir	Letermovir kan de plasmaconcentraties van CYP2C19-substraten verlagen. Klinische controle en dosisaanpassing kunnen nodig zijn.
pantoprazol	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ pantoprazol (waarschijnlijk als gevolg van inductie van CYP2C19) Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir	Letermovir kan de plasmaconcentraties van CYP2C19-substraten verlagen. Klinische controle en dosisaanpassing kunnen nodig zijn.
Alertheidsbevorderende middelen		
modafinil	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Modafinil kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en modafinil wordt niet aanbevolen.
<p>*Deze tabel is niet allesomvattend. [†] ↓ = verlaging, ↑ = verhoging ↔ = geen klinisch relevante verandering. [‡] Eenrichtingsinteractieonderzoek ter beoordeling van het effect van letermovir op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. [§] Deze gegevens zijn het effect van rifampicine op letermovir 24 uur na de laatste dosis rifampicine. [#]Zie de desbetreffende productinformatie.</p>		

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van letermovir bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

PREVYMIS wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of letermovir in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat letermovir in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met PREVYMIS moet worden gestaakt of niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten waargenomen op de vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten. Onomkeerbare testistoxiciteit en vermindering van de vruchtbaarheid is waargenomen bij mannelijke ratten, maar niet bij mannelijke muizen of mannelijke apen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

PREVYMIS kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en vertigo zijn gemeld bij sommige patiënten tijdens behandeling met PREVYMIS, wat invloed kan hebben op de rijvaardigheid en het vermogen van de patiënt om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van de veiligheid van PREVYMIS werd gebaseerd op drie klinische fase 3-onderzoeken.

HSCT

In P001 kregen 565 HSCT-ontvangers PREVYMIS of placebo tot en met week 14 na de transplantatie en werden ze gevolgd op veiligheid tot en met week 24 na de transplantatie (zie rubriek 5.1). De meest gemelde bijwerkingen die bij ten minste 1 % van de proefpersonen in de PREVYMIS-groep en met een hogere frequentie dan in de placebogroep voorkwamen, waren: misselijkheid (7,2 %), diarree (2,4 %) en braken (1,9 %). De meest gemelde bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling met PREVYMIS leidden, waren: misselijkheid (1,6 %), braken (0,8 %) en buikpijn (0,5 %).

In P040 kregen 218 HSCT-ontvangers PREVYMIS of placebo van week 14 (~100 dagen) tot en met week 28 (~200 dagen) na de HSCT en werden ze gevolgd op veiligheid tot en met week 48 na de HSCT (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden gemeld kwamen overeen met het veiligheidsprofiel van PREVYMIS zoals beschreven in onderzoek P001.

Niertransplantatie

In P002 kregen 292 ontvangers van een niertransplantatie PREVYMIS tot en met week 28 (~200 dagen) na de transplantatie (zie rubriek 5.1).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die in klinische onderzoeken PREVYMIS kregen. De bijwerkingen zijn hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld met PREVYMIS

Frequentie	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Soms	verminderde eetlust
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Soms	dysgeusie, hoofdpijn
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Soms	vertigo
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	misselijkheid, diarree, braken
Soms	abdominale pijn
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Soms	alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Soms	spierspasmen
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms	bloedcreatinine verhoogd
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Soms	vermoeidheid, oedeem perifeer

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met een overdosis bij de mens met PREVYMIS. Tijdens klinische fase 1-onderzoeken kregen 86 gezonde proefpersonen gedurende maximaal 14 dagen doses PREVYMIS die varieerden van 720 mg/dag tot 1440 mg/dag. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met dat van de klinische dosis van 480 mg/dag. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar tegen overdosering met PREVYMIS. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op bijwerkingen en een gepaste symptomatische behandeling in te stellen.

Het is onbekend of dialyse zal resulteren in significante verwijdering van PREVYMIS uit de systemische circulatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AX18

Werkingsmechanisme

Letermovir remt het CMV-DNA-terminasecomplex dat nodig is voor het knippen en verpakken van DNA voor nieuwe virusdeeltjes. Letermovir tast de vorming van genomen met de juiste eenheidslengte aan en interfereert met de rijping van virionen.

Antivirale activiteit

De mediane EC₅₀-waarde van letermovir tegen een collectie van klinische CMV-isolaten in een infectiecelweekmodel was 2,1 nM (spreiding = 0,7 nM tot 6,1 nM, n = 74).

Virale resistentie

In celkweek

De CMV-genen UL51, UL56, en UL89 coderen voor subeenheden van CMV-DNA-terminase. In celkweeken werden CMV-mutanten met verminderde gevoeligheid voor letermovir bevestigd. Recombinant-CMV-mutanten die substituties tot expressie brachten zijn toe te wijzen aan pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), en pUL89 (N320H, D344E). De EC₅₀-waarden voor deze recombinant-CMV-mutanten waren 1,6 tot < 10 keer hoger dan die voor het wild-type referentievirus. De substituties zijn waarschijnlijk niet klinisch relevant. EC₅₀-waarden voor recombinant-CMV-mutanten die de pUL51-substitutie A95V of pUL56-substituties N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S en R369T tot expressie brachten, waren 10 tot 9300 keer hoger dan die voor het wild-type referentievirus. Sommige van deze substituties zijn waargenomen bij patiënten bij wie profylaxe faalde in klinische onderzoeken (zie hieronder).

In klinische onderzoeken

In een fase 2b-onderzoek ter beoordeling van doses letermovir van 60, 120 of 240 mg/dag of placebo gedurende maximaal 84 dagen bij 131 HSCT-ontvangers, werd bij 12 met letermovir behandelde proefpersonen bij wie profylaxe faalde en van wie de monsters beschikbaar waren voor analyse een DNA-sequentieanalyse van een selectief gebied van UL56 (aminozuren 231 tot en met 369) uitgevoerd. Eén proefpersoon (die 60 mg/dag kreeg) had een letermovirresistente genotypische variant (GV) (V236M).

In een fase 3-onderzoek (P001) werd er een DNA-sequentieanalyse van de volledig coderende gebieden van UL56 en UL89 uitgevoerd op monsters die waren verkregen van 40 met letermovir behandelde proefpersonen in de FAS-populatie bij wie de profylaxe niet werkzaam was gebleken en van wie de monsters beschikbaar waren voor analyse. Bij twee proefpersonen werden letermovirresistente GV's gedetecteerd, allebei met substituties die toe te wijzen waren aan pUL56. Eén proefpersoon had de substitutie V236M en de andere had de substitutie E237G. Een andere proefpersoon, die detecteerbaar CMV-DNA had bij aanvang (en daarom niet in de FAS-populatie opgenomen was), had de pUL56-substituties C325W en R369T. Deze werden waargenomen na het stoppen met letermovir.

In een fase 3-onderzoek (P040) werd er een DNA-sequentieanalyse van de volledig coderende gebieden van UL51, UL56 en UL89 uitgevoerd op monsters die waren verkregen van 32 proefpersonen (ongeacht de behandelingsgroep) bij wie de profylaxe niet werkzaam was of die vroegtijdig stopten met CMV-viremie. Er werden geen aan letermovirresistentie gerelateerde substituties gedetecteerd boven de gevalideerde testgrens van 5%.

In een fase 3-onderzoek (P002) werd er een DNA-sequentieanalyse van de volledig coderende gebieden van UL51, UL56 en UL89 uitgevoerd op monsters die waren verkregen van 52 met letermovir behandelde proefpersonen met CMV-ziekte of die vroegtijdig stopten met CMV-viremie. Er werden geen aan letermovirresistentie gerelateerde substituties gedetecteerd boven de gevalideerde testgrens van 5%.

Kruisresistentie

Kruisresistentie met geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme is niet waarschijnlijk. Letermovir is volledig werkzaam tegen virussen met substituties die resistentie veroorzaken tegen CMV-DNA-polymeraseremmers (ganciclovir, cidofovir en foscarnet). Een selectie van recombinant-CMV-stammen met substituties die letermovirresistentie veroorzaken was volledig gevoelig voor cidofovir, foscarnet en ganciclovir met de uitzondering van een recombinante stam met de pUL56-substitutie E237G. Deze draagt bij aan een 2,1-voudige verlaging in ganciclovir-gevoeligheid vergeleken met het wild-type.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van letermovir bij intraveneus toegediende doses tot 960 mg op het QTc-interval werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, met placebo en werkzaam middel gecontroleerde (moxifloxacin 400 mg oraal) cross-over QT-studie in 4-perioden met enkelvoudige dosis bij 38 gezonde proefpersonen. Letermovir verlengt het QTc-interval na de intraveneuze dosis van 960 mg niet in klinisch relevante mate, met plasmaconcentraties die ongeveer het 2-voudige bedragen van de concentraties bij de intraveneuze dosis van 480 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie

P001: Profylaxe tot en met week 14 (~100 dagen) na de HSCT

Ter evaluatie van letermovirprofylaxe als een preventieve strategie voor CMV-infectie of -ziekte, werd de werkzaamheid van letermovir beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (P001) bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene HSCT. Proefpersonen werden gerandomiseerd (2:1) en kregen ofwel letermovir in een dosis van 480 mg eenmaal daags of een aangepaste dosis van 240 mg bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine, ofwel placebo. De randomisatie werd gestratificeerd naar onderzoekslocatie en risico (hoog vs. laag) op CMV-reactivatie op het moment van toetreding tot het onderzoek. Er werd met letermovir begonnen na de HSCT (dag 0-28 na de HSCT) en de behandeling werd voortgezet tot en met week 14 na de HSCT. Letermovir werd ofwel oraal ofwel intraveneus toegediend; de dosis letermovir was gelijk, ongeacht de wijze van toediening. Proefpersonen werden tot en met week 24 na de HSCT gemonitord op het primaire werkzaamheidseindpunt waarna een verlengde follow-up plaatsvond tot en met week 48 na de HSCT.

Proefpersonen kregen wekelijks CMV-DNA-controle tot week 14 na de HSCT en vervolgens elke twee weken tot week 24 na de HSCT, met initiatie van standaardzorg preëemptieve CMV-therapie indien CMV-DNA-emie als klinisch significant werd beschouwd. Proefpersonen kregen een verlengde follow-up tot en met week 48 na de HSCT.

Van de 565 behandelde proefpersonen kregen er 373 letermovir (waaronder 99 proefpersonen die ten minste één intraveneuze dosis kregen) en kregen er 192 placebo (waaronder 48 proefpersonen die ten minste één intraveneuze dosis kregen). De mediane tijd tot de start van de behandeling met letermovir was 9 dagen na transplantatie. Bij 37 % van de proefpersonen was sprake van engraftment bij aanvang van de behandeling. De mediane leeftijd was 54 jaar (spreiding: 18 tot 78 jaar), 56 (15,0 %) proefpersonen waren 65 jaar of ouder; 58 % was man; 82 % was wit, 10 % was Aziatisch, 2 % was zwart of Afrikaans en 7 % was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Bij aanvang kreeg 50 % van de proefpersonen een myeloablatieve behandeling, 52 % kreeg ciclosporine en 42 % kreeg tacrolimus. De meest voorkomende hoofdredenen voor transplantatie waren acute myeloïde leukemie (38 %), myeloblastisch syndroom (15 %) en lymfoom (13 %). Twaalf procent (12 %) van de proefpersonen was bij aanvang CMV-DNA-positief.

Bij aanvang liep 31 % van de proefpersonen een hoog risico op reactivatie, vastgesteld op basis van een of meer van de volgende criteria: humaan leukocytenantigeen (HLA)-gerelateerde donor (broer/zus) met ten minste één mismatch op een van de volgende drie HLA-loci: HLA-A, -B of -DR, haplo-identieke donor; niet-verwante donor met ten minste één mismatch op een van de volgende vier

HLA-loci: HLA-A, -B, -C en -DRB1; gebruik van bloed uit de navelstreng als bron van stamcellen; gebruik van *ex vivo* T-cel-gedepleteerde transplantaten; graad 2 of hoger graft-versus-hostziekte (GvHD), waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden nodig was.

Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire werkzaamheidseindpunt van klinisch significante CMV-infectie in P001 was gedefinieerd als de incidentie van CMV-DNA-emie waarvoor anti-CMV preëemptieve therapie (PET) nodig was of het optreden van CMV-eindorgaanziekte. De Non-Completer = Failure (NC = F) -methode werd gebruikt, wat inhield dat proefpersonen die zich voor week 24 na de HSCT uit het onderzoek terugtrokken of bij wie in week 24 na de HSCT een resultaat ontbrak, geregistreerd werden als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

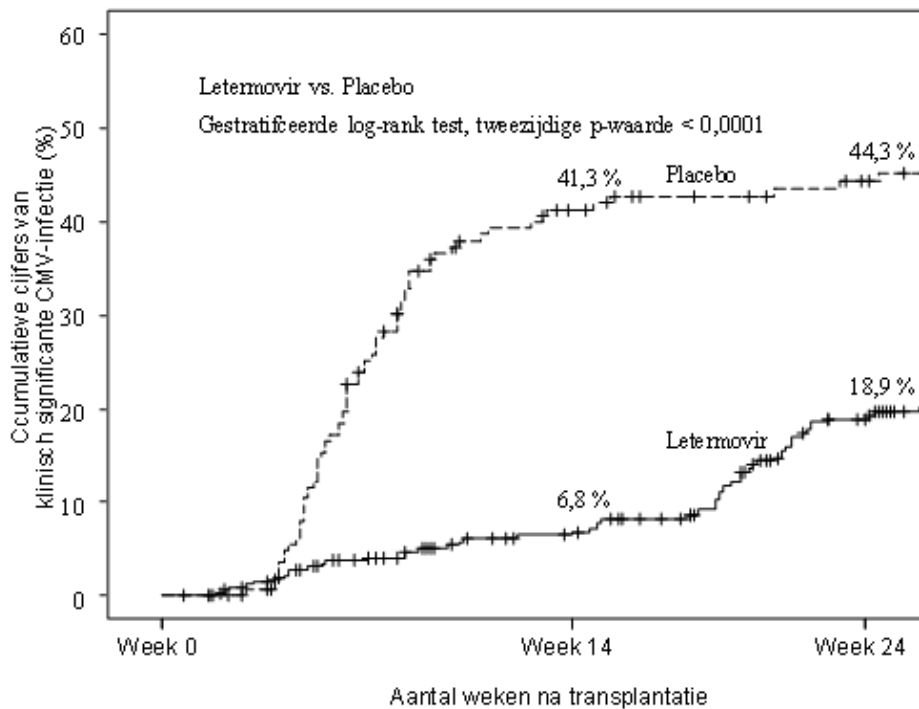
Letermovir bleek in de analyse van het primaire eindpunt werkzamer te zijn dan placebo, zoals te zien is in Tabel 3. Het geschatte behandelingsverschil van -23,5 % was statistisch significant (eenzijdige p-waarde < 0,0001).

Tabel 3: P001: werkzaamheidsresultaten bij HSCT-ontvangers (NC = F-methode, FAS-populatie)

Parameter	Letermovir (n = 325) n (%)	Placebo (n = 170) n (%)
Primair werkzaamheidseindpunt (Aantal proefpersonen bij wie de profylaxe faalde in week 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Redenen voor falen†		
Klinisch significante CMV-infectie	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNA-emie waarvoor anti-CMV PET nodig was	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-eindorgaanziekte	5 (1,5)	3 (1,8)
Teruggetrokken uit het onderzoek	56 (17,2)	27 (15,9)
Ontbrekend resultaat	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-aangepast behandelingsverschil (letermovir-placebo)§		
Verschil (95 % BI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-waarde	< 0,0001	
<p>† De categorieën van het falen van de behandeling sluiten elkaar wederzijds uit en zijn gebaseerd op de hiërarchie van categorieën in de vermelde volgorde.</p> <p>§ 95 % BI en p-waarde voor de behandelingsverschillen in responspercentage werden berekend met behulp van de voor stratum gecorrigeerde methode van Mantel-Haenszel waarbij het verschil werd gewogen door middel van het harmonische gemiddelde van de steekproefgrootte per arm voor elk stratum (hoog of laag risico). Er werd een eenzijdige p-waarde van $\leq 0,0249$ gebruikt om de statistische significantie te bepalen.</p> <p>FAS = Full analysis set; FAS omvat alle gerandomiseerde proefpersonen die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen. Proefpersonen met detecteerbaar CMV-DNA bij aanvang maken geen onderdeel uit van de FAS. Manier waarop met ontbrekende waarden werd omgegaan: Non-Completer = Failure (NC = F)-methode. Met de NC = F-methode werd behandelingsfalen gedefinieerd als alle proefpersonen met een klinisch significante CMV-infectie of die zich voortijdig terugtrokken uit het onderzoek of in de periode tot en met het bezoek van week 24 na transplantatie een ontbrekend resultaat hadden.</p> <p>N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep.</p> <p>n (%) = Aantal (percentage) proefpersonen in elke subcategorie.</p> <p>Opmerking: het aantal proefpersonen met detecteerbaar CMV-viraal-DNA op dag 1 dat een klinisch significante CMV-infectie kreeg in de letermovirgroep was 64,6 % (31/48) vergeleken met 90,9 % (20/22) in de placebogroep tot en met week 24 na de HSCT. Het geschatte verschil (95 %BI voor het verschil) bedroeg -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), met een nominaal eenzijdige p-waarde van < 0,0048.</p>		

Factoren die in verband werden gebracht met CMV-DNA-emie na week 14 na de HSCT bij met letermovir behandelde proefpersonen waren een hoog risico voor CMV-reactivatie bij aanvang, GvHD, het gebruik van corticosteroiden en CMV-negatieve donorsero-status.

Afbeelding 1: P001: Kaplan-Meier-curve van tijd tot initiatie van anti-CMV PET of aanvang van CMV-eindorgaanziekte tot en met week 24 na transplantatie bij HSCT-ontvangers (FAS-populatie)

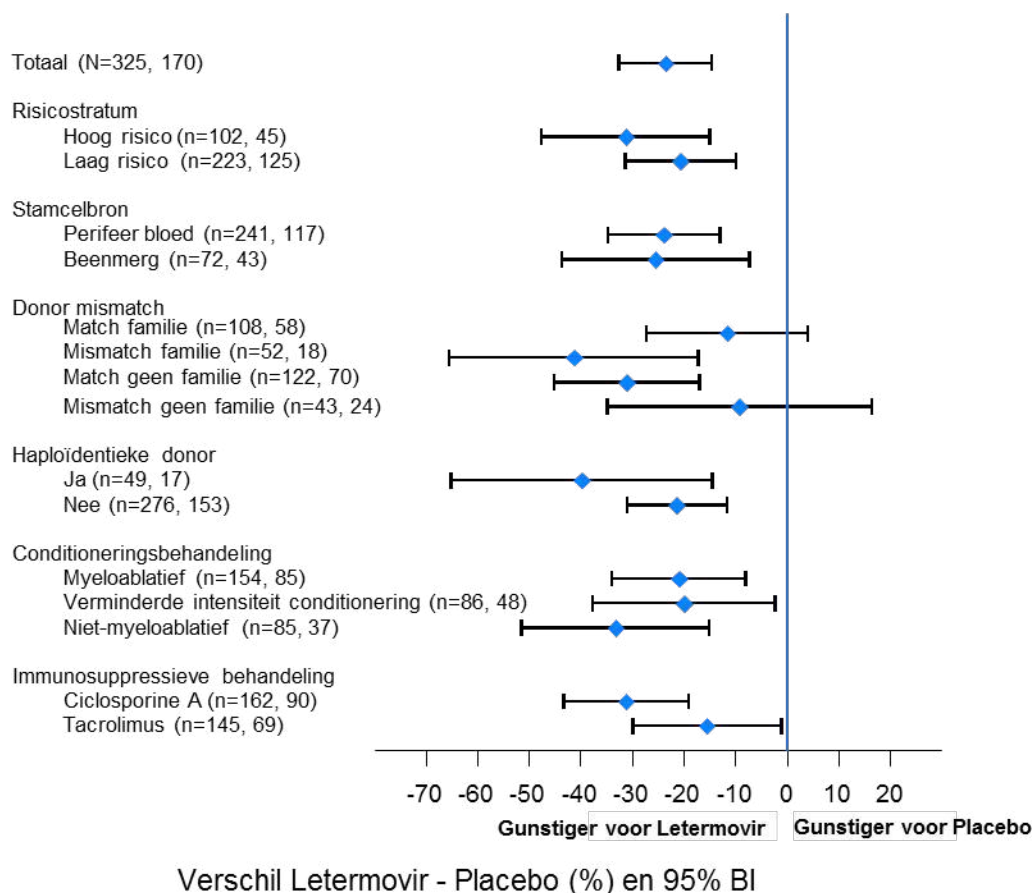


Aantal proefpersonen dat risico loopt		
— Letemovir	325	212
- - Placebo	170	70

Er waren geen verschillen in de incidentie van of de tijd tot engraftment tussen de PREVYMIS- en de placebogroep.

De werkzaamheid viel in alle subgroepen consistent gunstiger uit voor letermovir, met inbegrip van laag en hoog risico voor CMV-reactivatie, conditioneringsbehandelingen en gelijktijdig toegediende immunosuppressieve behandelingen (zie Afbeelding 2).

Afbeelding 2: P001: forest plot van het percentage proefpersonen met initiatie van anti-CMV PET of met CMV-eindorgaanziekte tot en met week 24 na de HSCT per geselecteerde subgroep (NC = F methode, FAS-populatie)



NC = F, Non-Completer = Failure. Met de NC = F-methode werden proefpersonen die zich vóór week 24 na transplantatie uit het onderzoek terugtrokken of bij wie in week 24 na transplantatie een resultaat ontbrak, geregistreerd als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

P040: Profylaxe van week 14 (~100 dagen) tot en met week 28 (~200 dagen) na de HSCT

De werkzaamheid van verlengde letermovirprofylaxe van week 14 (~100 dagen) tot en met week 28 (~200 dagen) na de HSCT bij patiënten met een risico op late CMV-infectie en -ziekte werd beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (P040) bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene HSCT. In aanmerking komende proefpersonen die de letermovirprofylaxe voltooiden tot en met ~100 dagen na de HSCT werden gerandomiseerd (2:1) naar letermovir of placebo van week 14 tot en met week 28 na de HSCT. Proefpersonen werden tot en met week 28 na de HSCT gemonitord op het primaire werkzaamheidseindpunt waarna een verlengde follow-upperiode zonder behandeling plaatsvond tot en met week 48 na de HSCT.

Van de 218 behandelde proefpersonen kregen 144 proefpersonen letermovir en kregen er 74 placebo. De mediane leeftijd was 55 jaar (spreiding: 20 tot 74 jaar); 62 % was man, 79 % was wit, 11 % was Aziatisch, 2 % was zwart en 10 % was van Latijns-Amerikaanse afkomst. De meest voorkomende redenen voor transplantatie waren acute myeloïde leukemie (42 %), acute lymfocyttaire leukemie (15 %) en myelodysplastisch syndroom (11 %).

Bij aanvang van het onderzoek hadden alle proefpersonen risicofactoren voor late CMV-infectie en -ziekte, van wie er 64 % twee of meer risicofactoren hadden. De risicofactoren waren: HLA-gerelateerde donor (broer/zus) met ten minste één mismatch op een van de volgende drie HLA-loci: HLA-A, -B of -DR, haplo-identieke donor; niet-verwante donor met ten minste één mismatch op een

van de volgende vier HLA-loci: HLA-A, -B, -C en -DRB1; gebruik van bloed uit de navelstreng als bron van stamcellen; gebruik van *ex vivo* T-cel-gedepleteerde transplantaten; ontvangst van antithymocytoglobuline; ontvangst van alemtuzumab; gebruik van systemische prednison (of equivalent) in een dosis van ≥ 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire werkzaamheidseindpunt van P040 was de incidentie van klinisch significante CMV-infectie tot en met week 28 na de HSCT. Klinisch significante CMV-infectie was gedefinieerd als het optreden van CMV-eindorgaanziekte of initiatie van anti-CMV PET gebaseerd op gedocumenteerde CMV-viremie en de klinische toestand van de proefpersoon. De Observed Failure (OF)-methode werd gebruikt, wat inhield dat proefpersonen die een klinisch significante CMV-infectie ontwikkelden of die zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrokken met viremie, geregistreerd werden als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

Letermovir vertoonde in de analyse van het primaire eindpunt superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo, zoals te zien is in Tabel 4. Het geschatte behandelingsverschil van -16,1 % was statistisch significant (eenzijdige p-waarde = 0,0005). De werkzaamheid was consistent ten gunste van letermovir in subgroepen, gebaseerd op de kenmerken van de proefpersonen (leeftijd, geslacht, ras) en risicofactoren voor late CMV-infectie en -ziekte.

Tabel 4: P040: werkzaamheidsresultaten bij HSCT-ontvangers met risico op late CMV-infectie en -ziekte (OF-methode, FAS-populatie)

Parameter	Letermovir (~200 dagen letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dagen letermovir) (N=74) n (%)
Patiënten bij wie de behandeling heeft gefaald*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinisch significante CMV-infectie tot en met week 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Initiatie van PET gebaseerd op gedocumenteerde CMV-viremie	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV-eindorgaanziekte	1 (0,7)	2 (2,7)
Teruggetrokken uit het onderzoek met CMV-viremie vóór week 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Stratum-aangepast behandelingsverschil (letermovir (~200 dagen letermovir) -placebo (~100 dagen letermovir))[‡]		
Verschil (95 % BI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-waarde	0,0005	

* De categorieën van het falen van de behandeling sluiten elkaar wederzijds uit en zijn gebaseerd op de hiërarchie van categorieën in de vermelde volgorde.

[†] Klinisch significante CMV-infectie was gedefinieerd als CMV-eindorgaanziekte (bewezen of waarschijnlijk) of initiatie van PET gebaseerd op gedocumenteerde CMV-viremie en de klinische toestand van de proefpersoon.

[‡] 95 % BI en p-waarde voor de behandelingsverschillen in responspercentage werden berekend met behulp van de voor stratum gecorrigeerde methode van Mantel-Haenszel waarbij het verschil werd gewogen door middel van het harmonische gemiddelde van de steekproefgrootte per arm voor elk stratum (haplo-identieke donor ja of nee). Er werd een eenzijdige p-waarde van $\leq 0,0249$ gebruikt om de statistische significantie te bepalen.

Manier waarop met ontbrekende waarden werd omgegaan: Observed Failure (OF)-methode. Met de OF-methode werd falen gedefinieerd als alle proefpersonen die een klinisch significante CMV-

infectie ontwikkelden of die zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrokken met CMV-viremie van week 14 (~100 dagen) tot en met week 28 (~200 dagen) na de HSCT.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep.

n (%) = Aantal (percentage) proefpersonen in elke subcategorie.

P002: volwassen CMV-seronegatieve ontvangers van een niertransplantatie van een CMV-seropositieve donor [D+/R-]

Ter evaluatie van letermovirprofylaxe als een preventieve strategie voor CMV-ziekte bij ontvangers van een niertransplantatie, werd de werkzaamheid van letermovir beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, actief comparatorgecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in fase 3 (P002) bij volwassen ontvangers van een niertransplantatie met een hoog risico [D+/R]. De proefpersonen werden gerandomiseerd (1:1) naar letermovir of valganciclovir. Letermovir werd gelijktijdig gegeven met aciclovir. Valganciclovir werd gelijktijdig gegeven met een placebo bij aciclovir. De randomisatie werd gestratificeerd volgens gebruik of geen gebruik van in hoge mate cytolytische, antilymfocyten-immuuntherapie tijdens inductie. Letermovir of valganciclovir werd opgestart tussen dag 0 en dag 7 na de niertransplantatie en voortgezet tot en met week 28 (~200 dagen) na de transplantatie. De proefpersonen werden gemonitord tot en met week 52 na de transplantatie.

Van de 589 behandelde proefpersonen kregen 292 proefpersonen letermovir en kregen er 297 valganciclovir. De mediane leeftijd was 51 jaar (spreiding: 18 tot 82 jaar); 72 % was man, 84 % was wit, 2 % was Aziatisch, 9 % was zwart, 17 % was van Latijns-Amerikaanse afkomst; en 60% kreeg een nier van een overleden donor. De meest voorkomende hoofdredenen voor transplantatie waren congenitale cystische nierziekte (17 %), hypertensie (16 %) en diabetes/diabetische nefropathie (14 %).

Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire werkzaamheidseindpunt van P002 was de incidentie van CMV-ziekte (CMV-eindorgaanziekte of CMV-syndroom, bevestigd door een onafhankelijke beoordelingscommissie) tot en met week 52 na de transplantatie. De OF-methode werd gebruikt, wat inhield dat proefpersonen die zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrokken ongeacht de reden of bij wie gegevens ontbraken op het tijdstip, niet geregistreerd werden als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

In de analyse van het primaire eindpunt werd voor letermovir non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van valganciclovir, zoals weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5: P002: werkzaamheidsresultaten bij ontvangers van een niertransplantatie (OF-methode, FAS-populatie)

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
CMV-ziekte* tot en met week 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratum-aangepast behandelingsverschil (letermovir-valganciclovir)[†]		
Verschil (95 % BI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* Gevallen van CMV-ziekte bevestigd door een onafhankelijke beoordelingscommissie.

[†] 95 % BI en p-waarde voor de behandelingsverschillen in responspercentage werden berekend met behulp van de voor stratum gecorrigeerde methode van Mantel-Haenszel waarbij het verschil werd gewogen door middel van het harmonische gemiddelde van de steekproefgrootte per arm voor elk stratum (gebruik/geen gebruik van in hoge mate cytolytische, antilymfocyten-immuuntherapie tijdens inductie).

‡ Gebaseerd op een non-inferioriteitsmarge van 10%, is letermovir niet inferieur ten opzichte van valganciclovir.

Manier waarop met ontbrekende waarden werd omgegaan: Observed Failure (OF)-methode. Met de OF-methode werden deelnemers die zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrokken ongeacht de reden, niet geregistreerd als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

Opmerking: proefpersonen die werden gerandomiseerd naar de letermovirgroep kregen aciclovir voor de profylaxe van herpes simplexvirus (HSV) en varicellazostervirus (VZV). Proefpersonen die werden gerandomiseerd naar de groep met valganciclovir kregen een placebo bij aciclovir.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep.

n (%) = Aantal (percentage) proefpersonen in elke subcategorie.

De werkzaamheid was vergelijkbaar in alle subgroepen, waaronder geslacht, ras, regio en gebruik of geen gebruik van in hoge mate cytolytische antilymfocyten-immuuntherapie tijdens inductie.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met PREVYMIS in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten voor profylaxe van cytomegalovirus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde proefpersonen is de farmacokinetiek van letermovir na orale en intraveneuze toediening beschreven. De blootstelling aan letermovir steeg op een meer dan dosisproportionele wijze bij zowel orale als intraveneuze toediening. Het mechanisme is vermoedelijk saturatie/auto-inhibitie van OATP1B1/3. De farmacokinetiek van letermovir is ook beschreven na orale en intraveneuze toediening bij HSCT-ontvangers (Tabel 6) en na orale toediening bij ontvangers van een niertransplantatie (Tabel 7).

Gezonde proefpersonen

De geometrisch gemiddelde *steady-state* AUC- en C_{max} -waarden bedroegen respectievelijk 71.500 ng•u/ml en 13.000 ng/ml bij oraal eenmaal daags 480 mg letermovir.

Letermovir bereikte de *steady-state* in 9 tot 10 dagen met een accumulatieverhouding van 1,2 voor AUC en 1 voor C_{max} .

HSCT-ontvangers

De AUC van letermovir werd geschat met behulp van populatie-farmacokinetische analyses van fase 3-gegevens uit P001 (zie Tabel 6). Verschillen in blootstelling tussen behandelregimes zijn niet klinisch relevant; de werkzaamheid was consistent bij alle blootstellingen die werden waargenomen in P001.

Tabel 6: Letermovir AUC-waarden (ng•u/ml) bij HSCT-ontvangers

Behandelregime	Mediaan (90 % voorspellingsinterval)*
480 mg oraal, geen ciclosporine	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg intraveneus, geen ciclosporine	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg oraal, met ciclosporine	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg intraveneus, met ciclosporine	70.300 (46.200, 106.000)
* Populatie post-hoc-voorspellingen uit de populatie PK-analyse met gebruik van fase 3-gegevens	

Ontvangers van een niertransplantatie

De AUC van letermovir werd geschat met behulp van een populatie-farmacokinetische analyse van fase 3-gegevens uit P002 (zie Tabel 7). De werkzaamheid was consistent in het bereik van blootstellingen dat werd waargenomen in P002.

Tabel 7: Letermovir AUC-waarden (ng•u/ml) bij ontvangers van een niertransplantatie

Behandelregime	Mediaan (90 % voorspellingsinterval)*
480 mg oraal, geen ciclosporine	62.200 (28.900, 145.000)
240 mg oraal, met ciclosporine	57.700 (26.900, 135.000)

* Medianen en 90 % voorspellingsintervallen zijn gebaseerd op simulaties met behulp van het fase 3-populatie-PK-model met interindividuele variabiliteit.
Opmerking: de PK van letermovir werd niet onderzocht na IV toediening bij ontvangers van een niertransplantatie; de verwachte AUC na IV toediening is echter vergelijkbaar met de door het model voorspelde AUC na IV toediening bij HSCT-ontvangers (Tabel 6).

Absorptie

Letermovir werd snel geabsorbeerd met een mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) van 1,5 tot 3,0 uur, waarna de plasmaconcentratie op bifasische wijze daalde. Bij HSCT-ontvangers werd de biologische beschikbaarheid van letermovir geschat op ongeveer 35 % bij oraal eenmaal daags 480 mg letermovir, toegediend zonder ciclosporine. De interindividuele variabiliteit voor biologische beschikbaarheid werd geschat op ongeveer 37 %. Bij ontvangers van een niertransplantatie werd de biologische beschikbaarheid van letermovir geschat op ongeveer 60 % bij oraal eenmaal daags 480 mg letermovir, toegediend zonder ciclosporine.

Effect van ciclosporine

Bij HSCT-ontvangers verhoogde de gelijktijdige toediening van ciclosporine de plasmaconcentraties van letermovir als gevolg van remming van OATP1B. De biologische beschikbaarheid van letermovir werd geschat op ongeveer 85 % bij oraal eenmaal daags 240 mg letermovir, gelijktijdig toegediend met ciclosporine bij patiënten.

Als letermovir gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is de aanbevolen dosering letermovir eenmaal daags 240 mg (zie rubriek 4.2).

Effect van voedsel

Bij gezonde proefpersonen had orale toediening van een enkele dosis letermovir van 480 mg met een gebruikelijke vet- en calorierijke maaltijd geen effect op de totale blootstelling (AUC) en dit resulteerde in een toename van ongeveer 30 % in de maximale concentraties (C_{max}) van letermovir. Letermovir mag oraal met of zonder voedsel worden toegediend, zoals is gedaan in de klinische onderzoeken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses wordt het gemiddelde *steady-state* distributievolumen na intraveneuze toediening bij HSCT-ontvangers geschat op 45,5 l.

Letermovir wordt *in vitro* in hoge mate gebonden (98,2 %) aan menselijke plasmaproteïnen, onafhankelijk van het geëvalueerde concentratiebereik (3 tot 100 mg/l). Bij lagere concentraties werd enige saturatie waargenomen. De bloed/plasma-verdelingscoëfficiënt van letermovir is 0,56 en is onafhankelijk van het *in vitro* geëvalueerde concentratiebereik (0,1 tot 10 mg/l).

Uit preklinische distributieonderzoeken blijkt dat letermovir naar de organen en weefsels wordt gedistribueerd, waarbij de hoogste concentraties werden waargenomen in het spijsverteringskanaal, de galwegen en de lever, en de laagste concentraties in de hersenen.

Biotransformatie

Het grootste deel van de aan letermovir gerelateerde componenten in het plasma bestaat uit onveranderde moederverbinding (96,6 %). Er worden geen grote metabolieten in het plasma

gedetecteerd. Letermovir wordt deels geëlimineerd door door UGT1A1/1A3 gemedieerde glucuronidatie.

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd van letermovir is ongeveer 12 uur bij een dosis van 480 mg letermovir intraveneus bij gezonde proefpersonen. De belangrijkste eliminatieroutes van letermovir zijn zowel uitscheiding via de gal als directe glucuronidatie. Bij het proces zijn de hepatische opnametransporters OATP1B1/3 betrokken, gevolgd door UGT1A1/3 gekatalyseerde glucuronidatie.

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses wordt de schijnbare *steady-state* klaring (CL) van letermovir na intraveneuze toediening van 480 mg bij HSCT-ontvangers geschat op 4,84 l/u. De interindividuele variabiliteit voor CL wordt geschat op 24,6 %.

Uitscheiding

Na orale toediening van radioactief gelabeld letermovir, werd 93,3 % van de radioactiviteit teruggevonden in de feces. Het grootste deel van letermovir werd via de gal uitgescheiden als onveranderde moederverbinding met een kleine hoeveelheid (6 % van de dosis) als een acyl-glucuronide metaboliet in de feces. Het acyl-glucuronide is instabiel in faeces. De uitscheiding van letermovir via de urine was verwaarloosbaar (< 2 % van de dosis).

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De AUC van ongebonden letermovir was respectievelijk ongeveer 81 % en 4 keer hoger bij proefpersonen met een matige (Child-Pugh-klasse B [CP-B], score van 7-9) en ernstige (Child-Pugh-klasse C [CP-C], score van 10-15) leverfunctiestoornis, in vergelijking met gezonde proefpersonen. De veranderingen in de blootstelling aan letermovir bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis zijn niet klinisch relevant.

Duidelijke verhogingen in de ongebonden blootstelling aan letermovir worden verwacht bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis in combinatie met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Klinisch onderzoek bij een populatie met een nierfunctiestoornis

De AUC van ongebonden letermovir was respectievelijk ongeveer 115 en 81 % hoger bij proefpersonen met respectievelijk een matige (eGFR van 31 tot 56,8 ml/min/1,73m²) en ernstige (eGFR van 11,9 tot 28,1 ml/min/1,73m²) nierfunctiestoornis, in vergelijking met gezonde proefpersonen. De veranderingen in de blootstelling aan letermovir als gevolg van een matige of ernstige nierfunctiestoornis worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen onderzoek gedaan naar proefpersonen met terminale nierziekte.

Na een niertransplantatie (P002)

Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse was de AUC van letermovir ongeveer 12 %, 27 % en 35 % hoger bij proefpersonen met respectievelijk een lichte (CrCl hoger dan of gelijk aan 60 tot minder dan 90 ml/min), matige (CrCl hoger dan of gelijk aan 30 tot minder dan 60 ml/min) en ernstige (CrCl hoger dan of gelijk aan 15 tot minder dan 30 ml/min) nierfunctiestoornis, vergeleken met proefpersonen met een CrCl hoger dan of gelijk aan 90 ml/min. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Gewicht

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses bij gezonde proefpersonen wordt de AUC van letermovir 18,7 % lager geschat bij proefpersonen met een gewicht van 80-100 kg dan bij proefpersonen met een gewicht van 67 kg. Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse bij ontvangers van een niertransplantatie (P002) wordt de AUC van letermovir 26 % lager geschat bij

proefpersonen met een gewicht van meer dan 80 kg dan bij proefpersonen met een gewicht van 80 kg of minder. Deze verschillen zijn niet klinisch relevant.

Ras

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses bij gezonde proefpersonen wordt de AUC van letermovir 33,2 % hoger geschat bij Aziatische proefpersonen dan bij witte proefpersonen. Deze verandering is niet klinisch relevant.

Geslacht

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses is er tussen mannen en vrouwen geen verschil in de farmacokinetiek van letermovir.

Ouderen

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses heeft leeftijd geen effect op de farmacokinetiek van letermovir. Er is geen dosisaanpassing vereist op basis van leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Onomkeerbare testiculaire toxiciteit werd alleen opgemerkt bij ratten bij systemische blootstellingen (AUC) van ≥ 3 keer de blootstellingen bij mensen bij de aanbevolen dosering bij de mens (RHD). Deze toxiciteit werd gekenmerkt door degeneratie van de seminifereuze tubuli, oligospermie en celresten in de bijballen, waarbij de testikels en de bijballen in gewicht waren afgenomen. Er was geen testiculaire toxiciteit bij ratten bij blootstellingen (AUC) die gelijk waren aan de blootstellingen bij mensen bij de RHD. Er werd geen testiculaire toxiciteit waargenomen bij muizen en apen bij de hoogst geteste doses met blootstellingen tot respectievelijk 4 en 2 keer de blootstellingen bij mensen bij de RHD. De relevantie voor mensen is onbekend.

Het is bekend dat hydroxypropylbetadex bij ratten vacuolisatie in de nieren kan veroorzaken wanneer het intraveneus wordt toegediend in doses hoger dan 50 mg/kg/dag. Vacuolisatie werd waargenomen in de nieren van ratten die intraveneus letermovir met 1500 mg/kg/dag van de hulpstof van cyclodextrine hydroxypropylbetadex toegediend hadden gekregen.

Carcinogenese

In een 6 maanden durend oraal carcinogeniciteitsonderzoek bij RasH2-transgene (Tg.RasH2) muizen werden geen aanwijzingen gevonden voor voor de mens relevante tumorigenese tot de hoogste geteste doses, 150 mg/kg/dag en 300 mg/kg/dag bij respectievelijk mannetjes en vrouwtjes.

Mutagenese

Letermovir was niet genotoxisch in een reeks *in-vitro*- of *in-vivo*-testen, waaronder microbiële mutagenesetesten, testen op chromosoomafwijkingen in ovariumcellen van de Chinese hamster en een *in-vivo*-micronucleusonderzoek bij muizen.

Reproductie

Vruchtbaarheid

In de onderzoeken naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werden geen effecten van letermovir op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen. Bij mannelijke ratten werden bij systemische blootstellingen van ≥ 3 keer de AUC bij mensen bij de RHD een verminderde spermaconcentratie, verminderde spermamotiliteit en een verminderde vruchtbaarheid waargenomen (zie Algemene toxiciteit).

Bij apen die letermovir kregen toegediend, werd er op basis van een histopathologische beoordeling, meting van de grootte van de testikels, een hormoonanalyse in bloed (follikelstimulerend hormoon, inhibine B en testosteron) en een beoordeling van het sperma (aantal spermacellen, motiliteit en morfologie), geen bewijs gevonden van testiculaire toxiciteit bij systemische blootstellingen van ongeveer 2 keer de AUC bij mensen bij de RHD.

Ontwikkeling

Bij ratten werd maternale toxiciteit (met inbegrip van een afname van de gewichtstoename) waargenomen bij 250 mg/kg/dag (ongeveer 11 keer de AUC bij de RHD); bij de jongen werden een lager foetaal gewicht met vertraagde ossificatie, licht oedemateuze foetussen en een verhoogde incidentie van kortere navelstrengen en van variaties en misvormingen in de wervels, de ribben en het bekken waargenomen. Er werden geen maternale of ontwikkelingseffecten waargenomen bij een dosis van 50 mg/kg/dag (ongeveer 2,5 keer de AUC bij de RHD).

Bij konijnen werd maternale toxiciteit waargenomen (waaronder mortaliteit en abortussen) bij 225 mg/kg/dag (ongeveer 2 keer de AUC bij de RHD); bij de jongen werd een verhoogde incidentie van misvormingen en variaties in de wervels en ribben waargenomen.

In het pre- en post-natale ontwikkelingsonderzoek werd letermovir oraal toegediend aan zwangere ratten. Er werd tot de hoogst geteste blootstelling (2 keer de AUC bij de RHD) geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumcroscarmellose (E468)

Povidon (E1201)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Lactosemonohydraat

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Glyceroltriacetaat (E1518)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (alleen voor de tabletten van 480 mg) (E172)

Carnaubawas (E903)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen van 28x1 tabletten in polyamide/aluminium/pvc-aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2018
Datum van laatste verlenging: 24 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie
PREVYMIS 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PREVYMIS 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon bevat 240 mg (12 ml per flacon) letermovir.
Elke ml bevat 20 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon bevat 480 mg (24 ml per flacon) letermovir.
Elke ml bevat 20 mg letermovir.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 23 mg (1 mmol) natrium per 240 mg-flacon.
Dit geneesmiddel bevat 46 mg (2 mmol) natrium per 480 mg-flacon.

Elke 240 mg-dosis (12 ml-flacon) van dit geneesmiddel bevat 1800 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrine).

Elke 480 mg-dosis (24 ml-flacon) van dit geneesmiddel bevat 3600 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrine).

Voor aanvullende informatie, zie rubriek 4.2.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)
Heldere, kleurloze vloeistof
pH tussen 7 en 8

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PREVYMIS is geïndiceerd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

PREVYMIS is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-ziekte bij CMV-seronegatieve volwassenen die een niertransplantaat van een CMV-seropositieve donor [D+/R-] hebben ontvangen.

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antivirale middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met PREVYMIS dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie of een niertransplantatie hebben ondergaan.

Dosering

PREVYMIS is ook verkrijgbaar in een orale toedieningsvorm (240 mg en 480 mg filmomhulde tabletten).

PREVYMIS tabletten en concentraat voor oplossing voor infusie mogen naar goedvinden van de arts door elkaar worden gebruikt zonder dat dosisaanpassingen nodig zijn.

De aanbevolen dosis van PREVYMIS is eenmaal daags 480 mg.

HSCT

De behandeling met PREVYMIS dient na de HSCT te worden opgestart. Er mag op de dag van de transplantatie en niet later dan 28 dagen na de HSCT met PREVYMIS worden begonnen. De behandeling met PREVYMIS mag voor of na het aanslaan van de donorstamcellen worden opgestart. De profylaxe met PREVYMIS dient tot 100 dagen na de HSCT te worden voortgezet.

Voortgezette profylaxe met PREVYMIS langer dan 100 dagen na de HSCT kan voor bepaalde patiënten met een hoog risico op late CMV-reactivatie nuttig zijn (zie rubriek 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van PREVYMIS langer dan 200 dagen, is niet bestudeerd in klinische onderzoeken.

Niertransplantatie

De behandeling met PREVYMIS dient te worden opgestart op de dag van de transplantatie en niet later dan 7 dagen na de niertransplantatie en dient tot 200 dagen na de transplantatie te worden voortgezet.

Dosisaanpassing

Als PREVYMIS gelijktijdig met ciclosporine wordt toegediend, dient de dosis van PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

- Als er met ciclosporine wordt begonnen nadat de behandeling met PREVYMIS is opgestart, dient de volgende dosis PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg.
- Als de behandeling met ciclosporine wordt gestaakt nadat er met PREVYMIS is begonnen, dient de volgende dosis PREVYMIS te worden verhoogd naar eenmaal daags 480 mg.
- Als de behandeling met ciclosporine tijdelijk wordt onderbroken vanwege hoge ciclosporineniveaus, is er geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig.

Gemiste dosis

Indien een dosis wordt gemist, dient deze zo snel mogelijk alsnog toegediend te worden aan de patiënt. Als het al tijd is voor de volgende dosis, slaat u de gemiste dosis over en gaat u verder met het gebruikelijke schema. Verdubbel de volgende dosis niet en geef niet meer dan de voorgeschreven dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig op basis van leeftijd (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) tot matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. PREVYMIS wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Gecombineerde lever- en nierfunctiestoornis

PREVYMIS wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis in combinatie met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis van PREVYMIS wordt niet aanbevolen voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Er kan geen dosisaanbeveling worden gegeven voor patiënten met terminale nierziekte (ESRD) met of zonder dialyse. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet aangetoond voor patiënten met ESRD.

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie bevat hydroxypropylbetadex. De verwachte klinische blootstelling aan hydroxypropylbetadex met intraveneus toegediende letermovir zal ongeveer 3600 mg/dag zijn voor een dosis letermovir van 480 mg. In bij mensen uitgevoerde onderzoeken met intraveneus toegediend letermovir met een behandelduur tot 47 dagen werden geen gevallen van door hydroxypropylbetadex veroorzaakte nierschade waargenomen. Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 50 ml/min) die PREVYMIS krijgen, kan accumulatie van hydroxypropylbetadex optreden (zie rubriek 5.3). De serumcreatinineniveaus dienen bij deze patiënten nauwgezet te worden gecontroleerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van PREVYMIS bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie dient voor toediening te worden verdund (zie rubriek 6.6).

PREVYMIS verdunde oplossing moet worden toegediend met een steriele 0,2 micron of 0,22 micron polyethersulfon (PES) in-line filter. Dien de verdunde oplossing niet toe met een andere filter dan de steriele 0,2 micron of 0,22 micron PES in-line filter.

PREVYMIS mag uitsluitend als intraveneuze infusie worden toegediend. PREVYMIS dient niet te worden toegediend als een intraveneuze injectie of bolus.

Dien PREVYMIS na verdunning toe met behulp van een intraveneus infuus via een perifere of centraal veneuze katheter gedurende een totale infusietijd van ongeveer 60 minuten. Dien de volledige inhoud van de infuuszak toe.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met pimozide (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met ergotalkaloïden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.5).

Wanneer letermovir gecombineerd wordt met ciclosporine:

Gelijktijdig gebruik van dabigatran, atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine of pitavastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring van CMV-DNA bij HSCT-ontvangers

In een fase 3-onderzoek (P001) werden de veiligheid en werkzaamheid van letermovir vastgesteld bij HSCT-patiënten met een negatief CMV-DNA-testresultaat vóór het opstarten van profylaxe. CMV-DNA werd wekelijks gecontroleerd tot week 14 na transplantatie, en vervolgens elke twee weken tot week 24 na transplantatie. In gevallen van klinisch significante CMV-DNA-emie of ziekte werd de profylaxe met letermovir stopgezet en werd preëemptieve therapie (PET) of behandeling volgens de standaardzorg opgestart. Bij patiënten bij wie profylaxe met letermovir werd opgestart en de uitgangswaarde van de CMV-DNA-test bij aanvang vervolgens positief bleek te zijn, kon de profylaxe worden voortgezet indien niet aan de criteria voor PET werd voldaan (zie rubriek 5.1).

Risico op bijwerkingen of verminderd therapeutisch effect vanwege geneesmiddelinteracties

Het gelijktijdig gebruik van PREVYMIS en bepaalde geneesmiddelen kan leiden tot bekende of potentieel significante geneesmiddelinteracties, waarvan sommige kunnen leiden tot:

- mogelijk klinisch significante bijwerkingen door blootstelling aan hogere concentraties gelijktijdig toegediende geneesmiddelen of letermovir.
- significante verlaging van de plasmaconcentraties van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel, wat kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel.

Zie Tabel 1 voor maatregelen om deze bekende of potentieel significante geneesmiddelinteracties te voorkomen of te behandelen, met inbegrip van doseringsaanbevelingen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Geneesmiddelinteracties

PREVYMIS dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld alfentanil, fentanyl en kinidine) aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verhogingen in de plasmaconcentraties van CYP3A-substraten. Nauwgezette controle en/of dosisaanpassing van de gelijktijdig toegediende CYP3A-substraten worden aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Extra controle van ciclosporine, tacrolimus en sirolimus wordt over het algemeen aanbevolen in de eerste 2 weken na starten en stopzetten van letermovir (zie rubriek 4.5) en na verandering van de toedieningsweg van letermovir.

Letermovir is een matige inductor van enzymen en transporters. Inductie kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van sommige gemetaboliseerde en getransporteerde geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Daarom wordt therapeutische drug monitoring (TDM) aanbevolen voor voriconazol. Gelijktijdige toediening van dabigatran moet voorkomen worden vanwege het risico op verminderde werkzaamheid van dabigatran.

Letermovir kan de plasmaconcentraties van geneesmiddelen getransporteerd door OATP1B1/3 verhogen, zoals veel van de statines (zie rubriek 4.5 en Tabel 1).

Toediening met een steriele 0,2 of 0,22 micron PES in-line filter

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie kan enkele productgerelateerde kleine doorzichtige of witte deeltjes bevatten. Voor toediening van PREVYMIS verdunde oplossing moet altijd een steriele 0,2 micron of 0,22 micron PES in-line filter gebruikt worden, ongeacht of deze productgerelateerde deeltjes zichtbaar zijn in de flacon of verdunde oplossing (zie rubriek 4.2 en 6.6).

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 23 mg (of 1 mmol) natrium per 240 mg-flacon, overeenkomend met 1,15 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Dit geneesmiddel bevat 46 mg (of 2 mmol) natrium per 480 mg-flacon, overeenkomend met 2,30 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Cyclodextrine

Dit geneesmiddel bevat 1800 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) per 12 ml-flacon (240 mg dosis).

Dit geneesmiddel bevat 3600 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrine) per 24 ml-flacon (480 mg dosis).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemene informatie over verschillen in blootstelling tussen verschillende letermovirbehandelschema's:

- De geschatte plasmablootstelling aan letermovir is verschillend afhankelijk van het gebruikte doseringsschema (zie tabel in rubriek 5.2). Daarom zullen de klinische gevolgen van geneesmiddelinteracties voor letermovir afhankelijk zijn van welk letermovirschema wordt gebruikt en of letermovir al dan niet wordt gecombineerd met ciclosporine.
- De combinatie van ciclosporine en letermovir kan leiden tot duidelijker of extra effecten op gelijktijdige geneesmiddelen ten opzichte van alleen letermovir (zie Tabel 1).

Effect van andere geneesmiddelen op letermovir

In vivo zijn de eliminatieroutes van letermovir uitscheiding via de gal en glucuronidatie. Het relatieve belang van deze routes is onbekend. Beide eliminatieroutes omvatten actieve opname in de hepatocyt door de hepatische opnametransporters OATP1B1/3. Na opname wordt glucuronidatie van letermovir gemedieerd door UGT1A1 en 3. Letermovir blijkt ook onderhevig te zijn aan door P-gp en BCRP gemedieerde efflux in de lever en darmen (zie rubriek 5.2).

Inductoren van geneesmiddel-metaboliserende enzymen of transporters

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS (met of zonder ciclosporine) met sterke en matige inductoren van transporters (bijvoorbeeld P-gp) en/of enzymen (bijvoorbeeld UGT's) wordt niet aanbevolen, omdat het kan leiden tot subtherapeutische blootstelling aan letermovir (zie tabel 1).

- Voorbeelden van sterke inductoren zijn rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), rifabutine en fenobarbital.
- Voorbeelden van matige inductoren zijn thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz en etravirine.

Gelijktijdige toediening van rifampicine resulteerde in een initiële verhoging in de plasmaconcentraties van letermovir (vanwege OATP1B1/3 en/of P-gp-remming) dat niet klinisch relevant is, gevolgd door klinisch relevante verlagingen in plasmaconcentraties van letermovir (vanwege inductie van P-gp/UGT) met voortgezette gelijktijdige toediening van rifampicine (zie tabel 1).

Additionele effecten van andere producten op letermovir wanneer gecombineerd met ciclosporine

Remmers van OATP1B1 of 3

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS met geneesmiddelen die remmers van OATP1B1/3-transporters zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van letermovir. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine (een krachtige OATP1B1/3-remmer), is de aanbevolen dosering PREVYMIS eenmaal daags 240 mg (zie Tabel 1 en rubrieken 4.2 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden als andere OATP1B1/3-remmers worden toegevoegd aan letermovir gecombineerd met ciclosporine.

- Voorbeelden van OATP1B1-remmers zijn gemfibrozil, erytromycine, claritromycine en verschillende proteaseremmers (atazanavir, simeprevir).

Remmers van P-gp/BCRP

In-vitro-resultaten wijzen erop dat letermovir een substraat is van P-gp/BCRP. Veranderingen in de plasmaconcentraties van letermovir als gevolg van P-gp/BCRP-remming door itraconazol waren niet klinisch relevant.

Effect van letermovir op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die voornamelijk worden geëlimineerd door metabolisering of beïnvloed door actief transport

Letermovir is *in vivo* een algemene inductor van enzymen en transporters. Inductie kan verwacht worden behalve wanneer een bepaald enzym of transporter ook geremd wordt (zie hieronder). Daarom kan letermovir in potentie leiden tot een verlaagde plasmablootstelling en mogelijk verlaagde

werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die voornamelijk geëlimineerd worden door metabolisering of door actief transport.

De omvang van het inductie-effect is afhankelijk van de toedieningsweg van letermovir en of ciclosporine gelijktijdig wordt gebruikt.

Het volledige inductie-effect kan verwacht worden na 10-14 dagen behandeling met letermovir. De tijd die nodig is om de *steady-state* van een specifiek beïnvloed geneesmiddel te bereiken, zal ook de tijd beïnvloeden die nodig is om het volledige effect op de plasmaconcentraties te bereiken.

Letermovir is *in vitro* een remmer van CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 en OAT3 bij *in vivo* relevante concentraties. *In-vivo*-onderzoeken die het netto-effect onderzoeken op CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 en additioneel op CYP2C19, zijn beschikbaar. Het *in-vivo*-netto-effect op de andere genoemde enzymen en transporters is niet bekend. Gedetailleerde informatie wordt hieronder weergegeven.

Het is onbekend of letermovir de blootstelling aan piperacilline/tazobactam, amfotericine B en micafungine kan beïnvloeden. De potentiële interactie tussen letermovir en deze geneesmiddelen is niet onderzocht. Er bestaat een theoretisch risico op verlaagde blootstelling vanwege inductie maar de omvang van het effect en daarmee de klinische relevantie zijn momenteel onbekend.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A

Letermovir is *in vivo* een matige remmer van CYP3A. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en oraal midazolam (een CYP3A-substraat) leidt tot 2 tot 3 keer hogere plasmaconcentraties van midazolam. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS kan leiden tot klinisch relevante verhogingen in de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende CYP3A-substraten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). - Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn bepaalde immunosuppressiva (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA-reductaseremmers en amiodaron (zie Tabel 1). Pimozide en ergotalkaloïden zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De omvang van de CYP3A-remmende werking is afhankelijk van de toedieningsweg van letermovir en of ciclosporine gelijktijdig wordt gebruikt.

Vanwege tijdsafhankelijke remming en gelijktijdige inductie is het mogelijk dat het netto enzymremmende effect pas bereikt wordt na 10-14 dagen. De tijd die nodig is om de *steady-state* van een specifiek beïnvloed geneesmiddel te bereiken, zal ook de tijd beïnvloeden die nodig is om het volledige effect op de plasmaconcentraties te bereiken. Wanneer de behandeling gestopt wordt, duurt het 10-14 dagen voordat de remmende werking verdwenen is. Als er gecontroleerd wordt, wordt dit aanbevolen in de eerste 2 weken na starten en stopzetten van letermovir (zie rubriek 4.4) en na verandering van de toedieningsweg van letermovir.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door OATP1B1/3

Letermovir is een remmer van OATP1B1/3-transporters. Toediening van PREVYMIS kan leiden tot een klinisch relevante verhoging in de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende OATP1B1/3-substraten.

- Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn HMG-CoA-reductaseremmers, fexofenadine, repaglinide en glyburide (zie Tabel 1). Bij vergelijking van de toediening van letermovir zonder ciclosporine, is het effect duidelijker na intraveneuze dan na orale toediening van letermovir.

De omvang van OATP1B1/3-remming op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is waarschijnlijk groter bij gelijktijdige toediening van PREVYMIS met ciclosporine (een krachtige OATP1B1/3-remmer). Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer de behandeling met letermovir wordt aangepast gedurende de behandeling met een OATP1B1/3-substraat.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9 en/of CYP2C19

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en voriconazol (een CYP2C19-substraat) leidt tot aanzienlijk verlaagde plasmaconcentraties van voriconazol, wat erop wijst dat letermovir een inductor is van CYP2C19. CYP2C9 wordt waarschijnlijk ook geïnduceerd. Letermovir heeft het vermogen om de blootstelling van CYP2C9- en/of CYP2C19-substraten te verlagen, mogelijk resulterend in subtherapeutische niveaus.

- Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn warfarine, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidine en tolbutamide (zie Tabel 1).

Het effect is naar verwachting minder duidelijk voor oraal letermovir zonder ciclosporine dan voor intraveneus letermovir met of zonder ciclosporine, of oraal letermovir met ciclosporine. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer de behandeling met letermovir wordt aangepast gedurende de behandeling met een CYP2C9- of CYP2C19-substraat. Zie ook algemene informatie over inductie hierboven met betrekking tot het tijdsverloop van de interactie.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8

In vitro remt letermovir CYP2C8, maar afgaande op zijn inductiepotentieel kan het ook CYP2C8 induceren. Het *in-vivo*-nettoresultaat is onbekend.

- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat voornamelijk geëlimineerd wordt door CYP2C8 is repaglinide (zie Tabel 1). Gelijktijdig gebruik van repaglinide en letermovir met of zonder ciclosporine wordt niet aangeraden.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door P-gp in de darm

Letermovir is een inductor van intestinaal P-gp. Toediening van PREVYMIS kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die significant getransporteerd worden door P-gp in de darm zoals dabigatran en sofosbuvir.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6, UGT1A1 of getransporteerd door BCRP of OATP2B1

Letermovir is *in vivo* een algemene inductor maar ook is waargenomen dat het *in vitro* een remmer is van CYP2B6, UGT1A1, BCRP en OATP2B1. Het *in-vivo*-netto-effect is onbekend. Daarom kunnen de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporters zijn, hoger of lager zijn bij gelijktijdige toediening met letermovir. Aanvullende controle kan raadzaam zijn; raadpleeg de productinformatie van het desbetreffende geneesmiddel.

- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat wordt gemetaboliseerd door CYP2B6 is bupropion.
- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door UGT1A1 zijn raltegravir en dolutegravir.
- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden getransporteerd door BCRP zijn onder meer rosuvastatine en sulfasalazine.
- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat wordt getransporteerd door OATP2B1 is celiprolol.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door de niertransporter OAT3

In-vitro-gegevens tonen aan dat letermovir een remmer is van OAT3; daarom kan letermovir *in vivo* een OAT3-remmer zijn. Plasmaconcentraties van geneesmiddelen die getransporteerd worden door OAT3 kunnen verhoogd zijn.

- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden getransporteerd door OAT3 zijn ciprofloxacine, tenofovir, imipenem en cilastatine.

Algemene informatie

Als dosisaanpassingen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden doorgevoerd vanwege behandeling met PREVYMIS, dienen de doses opnieuw te worden aangepast wanneer de behandeling met PREVYMIS is voltooid. Een dosisaanpassing kan ook nodig zijn wanneer er van toedieningsweg of immunosuppressivum wordt veranderd.

Tabel 1 geeft een lijst met vastgestelde of mogelijk klinisch significante geneesmiddelinteracties. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met PREVYMIS of betreffen verwachte geneesmiddelinteracties die met PREVYMIS kunnen optreden (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.1 en 5.2).

Tabel 1: Interacties en dosisaanbevelingen met andere geneesmiddelen. Houd er rekening mee dat de tabel niet omvangrijk is, maar voorbeelden levert van klinisch relevante interacties. Zie ook de algemene tekst over geneesmiddelinteracties hierboven.

Tenzij anders aangegeven, zijn interactiestudies uitgevoerd met oraal letermovir zonder ciclosporine. Houd er rekening mee dat het interactiepotentieel en klinische consequenties anders kunnen zijn afhankelijk van of letermovir oraal of intraveneus wordt toegediend en of
--

ciclosporine gelijktijdig gebruikt wordt. Wanneer de toedieningsweg of het immunosuppressivum veranderd wordt, moet de aanbeveling over gelijktijdige toediening herzien worden.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsintervall) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Antibiotica		
nafcilline	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Nafcilline kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en nafcilline wordt niet aanbevolen.
Antischimmelmiddelen		
fluconazol (enkelvoudige dosis van 400 mg)/letermovir (enkelvoudige dosis van 480 mg)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interactie bij <i>steady-state</i> niet onderzocht. Verwacht: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Geen dosisaanpassing vereist.
itraconazol (200 mg eenmaal daags PO)/letermovir (480 mg eenmaal daags PO)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Geen dosisaanpassing vereist.
posaconazol [‡] (enkelvoudige dosis van 300 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Geen dosisaanpassing vereist.
voriconazol [‡] (tweemaal daags 200 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19-inductie)	Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, wordt TDM voor voriconazol aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir of immunosuppressivum.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsintervall) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Antimycobacteriële middelen		
rifabutine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Rifabutine kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en rifabutine wordt niet aanbevolen.
rifampicine		Meervoudige doses rifampicine verlagen de plasmaconcentraties van letermovir. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en rifampicine wordt niet aanbevolen.
(600 mg enkelvoudige dosis PO)/ letermovir (480 mg enkelvoudige dosis PO)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (OATP1B1/3- en/of P-gp-remming)	
(600 mg enkelvoudige dosis intraveneus)/ letermovir (480 mg enkelvoudige dosis PO)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (OATP1B1/3- en/of P-gp-remming)	
(600 mg eenmaal daags PO)/ letermovir (480 mg eenmaal daags PO)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Som van OATP1B1/3- en/of P-gp-remming en P-gp/UGT-inductie)	
(600 mg eenmaal daags PO (24 uur na rifampicine) [§] / letermovir (480 mg eenmaal daags PO)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (P-gp/UGT-inductie)	
Antipsychotica		
thioridazine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Thioridazine kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en thioridazine wordt niet aanbevolen.
Endotheline-antagonisten		
bosentan	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Bosentan kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en bosentan wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsintervall) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Antivirale middelen		
aciclovir [‡] (enkelvoudige dosis van 400 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Geen dosisaanpassing vereist.
valaciclovir	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ valaciclovir	Geen dosisaanpassing vereist.
Kruidenproduct		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Sint-janskruid kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en sint-janskruid is gecontra-indiceerd.
Anti-hiv-geneesmiddelen		
efavirenz	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie) ↑ of ↓ efavirenz (CYP2B6-remming of -inductie)	Efavirenz kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en efavirenz wordt niet aanbevolen.
etravirine, nevirapine, ritonavir, lopinavir	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Deze antivirale middelen kunnen de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS met deze antivirale middelen wordt niet aanbevolen.
HMG-CoA-reductaseremmers		
atorvastatine [‡] (enkelvoudige dosis van 20 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↑ atorvastatine AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A-, OATP1B1/3-remming)	Er dienen nauwgezette controles op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie plaats te vinden. De dosis atorvastatine mag de dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden bij gelijktijdige toediening met PREVYMIS [#] . Hoewel de omvang van de stijging van de plasmaconcentraties van atorvastatine bij gelijktijdige toediening van PREVYMIS en ciclosporine niet is onderzocht, is deze naar verwachting groter dan met alleen PREVYMIS. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is atorvastatine gecontra-indiceerd.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ HMG-CoA-reductaseremmers (CYP3A-, OATP1B1/3-remming)	Letermovir kan de plasmaconcentraties van deze statines substantieel verhogen. Gelijktijdig gebruik met PREVYMIS alleen wordt niet aanbevolen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is het gebruik van deze statines gecontra-indiceerd.
fluvastatine, pravastatine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ HMG-CoA-reductaseremmers (OATP1B1/3- en/of BCRP-remming)	Letermovir kan de concentraties statine in plasma verhogen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met deze statines, kan een dosisverlaging van statine nodig zijn [#] . Er dienen nauwgezette controles op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie plaats te vinden. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, wordt pravastatine niet aanbevolen, terwijl voor fluvastatine een dosisreductie nodig kan zijn [#] . Er dienen nauwgezette controles op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie plaats te vinden.
Immunosuppressiva		
ciclosporine (enkelvoudige dosis van 50 mg)/letermovir (240 mg per dag)	↑ ciclosporine AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-remming)	Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, dient de dosis van PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg (zie rubrieken 4.2 en 5.1).
ciclosporine (enkelvoudige dosis van 200 mg)/letermovir (240 mg per dag)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-remming)	Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties ciclosporine in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis ciclosporine dient dienovereenkomstig te worden aangepast [#] .
mycofenolaatmofetil (enkelvoudige dosis van 1 g)/letermovir (480 mg per dag)	↔ mycofenolzuur AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Geen dosisaanpassing vereist.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
sirolimus [‡] (enkelvoudige dosis van 2 mg)/letermovir (480 mg per dag)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(CYP3A-remming)</p> <p>Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir</p>	<p>Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties sirolimus in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis sirolimus dient dienovereenkomstig te worden aangepast[#].</p> <p>Bij starten of stopzetten van gelijktijdige toediening van ciclosporine met PREVYMIS worden frequente controles van sirolimusconcentraties aanbevolen.</p> <p>Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, raadpleeg dan ook de productinformatie van sirolimus voor specifieke doseringsaanbevelingen voor gebruik van sirolimus met ciclosporine.</p> <p>Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, kan de omvang van de stijging in de sirolimusconcentraties groter zijn dan met alleen PREVYMIS.</p>
tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/letermovir (480 mg per dag)	<p>↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-remming)</p>	<p>Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties tacrolimus in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis tacrolimus dient dienovereenkomstig te worden aangepast[#].</p>
tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/letermovir (tweemaal daags 80 mg)	<p>↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	<p>Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties tacrolimus in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis tacrolimus dient dienovereenkomstig te worden aangepast[#].</p>
Orale anticonceptiva		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG) [‡] enkelvoudige dosis (0,15 mg)/letermovir (480 mg per dag)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	<p>Geen dosisaanpassing vereist.</p>
andere systemische orale anticonceptieve steroïden	<p>Risico op ↓ anticonceptieve steroïden</p>	<p>Letermovir kan de plasmaconcentraties van andere orale anticonceptiva verlagen waardoor de werkzaamheid beïnvloed wordt. Om te waarborgen dat voldoende anticonceptief effect wordt bereikt met een oraal anticonceptivum, moeten producten worden gekozen die EE en LNG bevatten.</p>

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Antidiabetische geneesmiddelen		
repaglinide	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ of ↓ repaglinide (CYP2C8 inductie, CYP2C8- en OATP1B-remming)	Letermovir kan de concentraties repaglinide in het plasma verhogen of verlagen. (Het netto-effect is onbekend). Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, stijgen de plasmaconcentraties van repaglinide naar verwachting meer als gevolg van de additionele OATP1B-remming door ciclosporine. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen [#] .
glyburide	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ glyburide (OATP1B1/3-remming, CYP3A-remming, CYP2C9-inductie)	Letermovir kan de concentraties glyburide in het plasma verhogen. Frequente controle van de glucoseconcentraties wordt aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, raadpleeg dan ook de productinformatie van glyburide voor specifieke doseringsaanbevelingen.
Anti-epileptica (zie ook algemene tekst)		
carbamazepine, fenobarbital	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Carbamazepine of fenobarbital kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en carbamazepine of fenobarbital wordt niet aanbevolen.
fenytoïne	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie) ↓ fenytoïne (CYP2C9/19-inductie)	Fenytoïne kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Letermovir kan de concentraties fenytoïne in het plasma verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en fenytoïne wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsintervall) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Orale anticoagulantia		
warfarine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ warfarine (CYP2C9-inductie)	Letermovir kan de concentraties warfarine in het plasma verlagen. Er dient een frequente controle van de internationale genormaliseerde ratio (INR-waarde) plaats te vinden wanneer warfarine gelijktijdig met PREVYMIS wordt toegediend [#] . Controle wordt aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir of immunosuppressivum.
dabigatran	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ dabigatran (intestinale P-gp-inductie)	Letermovir kan de concentraties dabigatran in het plasma verlagen en kan de werkzaamheid van dabigatran verlagen. Gelijktijdig gebruik van dabigatran moet vermeden worden vanwege het risico op verlaagde werkzaamheid van dabigatran. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is het gebruik van dabigatran gecontra-indiceerd.
Sedativa		
midazolam (enkelvoudige dosis van 1 mg intraveneus)/ letermovir (240 mg eenmaal daags PO) midazolam (enkelvoudige dosis van 2 mg PO)/ letermovir (240 mg eenmaal daags PO)	↑ midazolam intraveneus: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) PO: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (CYP3A-remming)	Nauwlettende klinische controle op ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie dient plaats te vinden tijdens gelijktijdige toediening van PREVYMIS met midazolam. Dosisaanpassing van midazolam dient overwogen te worden [#] . De stijging in de plasmaconcentratie van midazolam kan groter zijn indien oraal midazolam wordt toegediend met letermovir op de klinische dosering dan met de dosis in het onderzoek.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Opioïdagonisten		
Voorbeelden: alfentanil, fentanyl	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ CYP3A-gemetaboliseerde opioïden (CYP3A-remming)	Bij gelijktijdige toediening wordt frequente controle aanbevolen op bijwerkingen die verband houden met deze geneesmiddelen. Dosisaanpassing van CYP3A-gemetaboliseerde opioïden kan nodig zijn [#] (zie rubriek 4.4). Controle wordt ook aanbevolen als de toedieningsweg wordt veranderd. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, kan de omvang van de stijging in de plasmaconcentraties van CYP3A-gemetaboliseerde opioïden groter zijn. Nauwgezette klinische controle op respiratoire depressie en/of verlengde sedatie dient plaats te vinden tijdens gelijktijdige toediening van PREVYMIS in combinatie met ciclosporine en alfentanil of fentanyl. Raadpleeg de desbetreffende productinformatie (zie rubriek 4.4).
Antiarritmica		
amiodaron	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ amiodaron (hoofdzakelijk CYP3A-remming en CYP2C8-remming of inductie)	Letermovir kan de concentraties amiodaron in het plasma verhogen. Frequente controle op bijwerkingen gerelateerd aan amiodaron wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening. Controle van de concentraties van amiodaron dient regelmatig plaats te vinden wanneer amiodaron gelijktijdig wordt toegediend met PREVYMIS [#] .
kinidine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ kinidine (CYP3A-remming)	Letermovir kan de concentraties kinidine in het plasma verhogen. Nauwlettende klinische controle dient plaats te vinden tijdens toediening van PREVYMIS met kinidine. Raadpleeg de desbetreffende productinformatie [#] .
Cardiovasculaire geneesmiddelen		
digoxine [‡] (enkelvoudige dosis van 0,5 mg)/letermovir (tweemaal daags 240 mg)	↔ digoxine AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp-inductie)	Geen dosisaanpassing vereist.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Protonpompremmers		
omeprazol	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ omeprazol (inductie van CYP2C19) Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir	Letermovir kan de plasmaconcentraties van CYP2C19-substraten verlagen. Klinische controle en dosisaanpassing kunnen nodig zijn.
pantoprazol	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ pantoprazol (waarschijnlijk als gevolg van inductie van CYP2C19) Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir	Letermovir kan de plasmaconcentraties van CYP2C19-substraten verlagen. Klinische controle en dosisaanpassing kunnen nodig zijn.
Alertheidsbevorderende middelen		
modafinil	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Modafinil kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en modafinil wordt niet aanbevolen.
<p>*Deze tabel is niet allesomvattend. [†] ↓ = verlaging, ↑ = verhoging ↔ = geen klinisch relevante verandering. [‡] Eenrichtingsinteractieonderzoek ter beoordeling van het effect van letermovir op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. [§] Deze gegevens zijn het effect van rifampicine op letermovir 24 uur na de laatste dosis rifampicine. [#]Zie de desbetreffende productinformatie.</p>		

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van letermovir bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

PREVYMIS wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of letermovir in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat letermovir in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met PREVYMIS moet worden gestaakt of niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten waargenomen op de vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten. Onomkeerbare testistoxiciteit en vermindering van de vruchtbaarheid is waargenomen bij mannelijke ratten, maar niet bij mannelijke muizen of mannelijke apen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

PREVYMIS kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en vertigo zijn gemeld bij sommige patiënten tijdens behandeling met PREVYMIS, wat invloed kan hebben op de rijvaardigheid en het vermogen van de patiënt om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van de veiligheid van PREVYMIS werd gebaseerd op drie klinische fase 3-onderzoeken.

HSCT

In P001 kregen 565 HSCT-ontvangers PREVYMIS of placebo tot en met week 14 na de transplantatie en werden ze gevolgd voor de veiligheid tot en met week 24 na de transplantatie (zie rubriek 5.1). De meest gemelde bijwerkingen die bij ten minste 1 % van de proefpersonen in de PREVYMIS-groep en met een hogere frequentie dan in de placebogroep voorkwamen, waren: misselijkheid (7,2 %), diarree (2,4 %) en braken (1,9 %). De meest gemelde bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling met PREVYMIS leidden, waren: misselijkheid (1,6 %), braken (0,8 %) en buikpijn (0,5 %).

In P040 kregen 218 HSCT-ontvangers PREVYMIS of placebo van week 14 (~100 dagen) tot en met week 28 (~200 dagen) na de HSCT en werden ze gevolgd op veiligheid tot en met week 48 na de HSCT (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden gemeld kwamen overeen met het veiligheidsprofiel van PREVYMIS zoals beschreven in onderzoek P001.

Niertransplantatie

In P002 kregen 292 ontvangers van een niertransplantatie PREVYMIS tot en met week 28 (~200 dagen) na de transplantatie (zie rubriek 5.1).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die in klinische onderzoeken PREVYMIS kregen. De bijwerkingen zijn hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld met PREVYMIS

Frequentie	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	overgevoeligheid

Frequentie	Bijwerkingen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Soms	verminderde eetlust
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Soms	dysgeusie, hoofdpijn
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Soms	vertigo
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	misselijkheid, diarree, braken
Soms	abdominale pijn
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Soms	alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Soms	spierspasmen
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms	bloed creatinine verhoogd
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Soms	vermoeidheid, oedeem perifeer

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met een overdosis bij de mens met PREVYMIS. Tijdens klinische fase 1-onderzoeken kregen 86 gezonde proefpersonen gedurende maximaal 14 dagen doses PREVYMIS die varieerden van 720 mg/dag tot 1440 mg/dag. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met dat van de klinische dosis van 480 mg/dag. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar tegen overdosering met PREVYMIS. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op bijwerkingen en een gepaste symptomatische behandeling in te stellen.

Het is onbekend of dialyse zal resulteren in significante verwijdering van PREVYMIS uit de systemische circulatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AX18

Werkingsmechanisme

Letermovir remt het CMV-DNA-terminasecomplex dat nodig is voor het knippen en verpakken van DNA voor nieuwe virusdeeltjes. Letermovir tast de vorming van genomen met de juiste eenheidslengte aan en interfereert met de rijping van virionen.

Antivirale activiteit

De mediane EC₅₀-waarde van letermovir tegen een collectie van klinische CMV-isolaten in een infectiecelkweekmodel was 2,1 nM (spreiding = 0,7 nM tot 6,1 nM, n = 74).

Virale resistentie

In celkweek

De CMV-genen UL51, UL56, en UL89 coderen voor subeenheden van CMV-DNA-terminase. In celkweeken werden CMV-mutanten met verminderde gevoeligheid voor letermovir bevestigd. Recombinant-CMV-mutanten die substituties tot expressie brachten zijn toe te wijzen aan pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D), en pUL89 (N320H, D344E). De EC₅₀-waarden voor deze recombinant-CMV-mutanten waren 1,6 tot < 10 keer hoger dan die voor het wild-type referentievirus. De substituties zijn waarschijnlijk niet klinisch relevant. EC₅₀-waarden voor recombinant-CMV-mutanten die de pUL51-substitutie A95V of pUL56-substituties N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S en R369T tot expressie brachten, waren 10 tot 9300 keer hoger dan die voor het wild-type referentievirus. Sommige van deze substituties zijn waargenomen bij patiënten bij wie profylaxe faalde in klinische onderzoeken (zie hieronder).

In klinische onderzoeken

In een fase 2b-onderzoek ter beoordeling van doses letermovir van 60, 120 of 240 mg/dag of placebo gedurende maximaal 84 dagen bij 131 HSCT-ontvangers, werd bij 12 met letermovir behandelde proefpersonen bij wie profylaxe faalde en van wie de monsters beschikbaar waren voor analyse een DNA-sequentieanalyse van een selectief gebied van UL56 (aminozuren 231 tot en met 369) uitgevoerd. Eén proefpersoon (die 60 mg/dag kreeg) had een letermovirresistente genotypische variant (GV) (V236M).

In een fase 3-onderzoek (P001) werd er een DNA-sequentieanalyse van de volledig coderende gebieden van UL56 en UL89 uitgevoerd op monsters die waren verkregen van 40 met letermovir behandelde proefpersonen in de FAS-populatie bij wie de profylaxe niet werkzaam was gebleken en van wie de monsters beschikbaar waren voor analyse. Bij twee proefpersonen werden letermovirresistente GV's gedetecteerd, allebei met substituties die toe te wijzen waren aan pUL56. Eén proefpersoon had de substitutie V236M en de andere had de substitutie E237G. Een andere proefpersoon, die detecteerbaar CMV-DNA had bij aanvang (en daarom niet in de FAS-populatie opgenomen was), had de pUL56-substituties C325W en R369T. Deze werden waargenomen na het stoppen met letermovir.

In een fase 3-onderzoek (P040) werd er een DNA-sequentieanalyse van de volledig coderende gebieden van UL51, UL56 en UL89 uitgevoerd op monsters die waren verkregen van 32 proefpersonen (ongeacht de behandelingsgroep) bij wie de profylaxe niet werkzaam was of die vroegtijdig stopten met CMV-viremie. Er werden geen aan letermovirresistentie gerelateerde substituties gedetecteerd boven de gevalideerde testgrens van 5%.

In een fase 3-onderzoek (P002) werd er een DNA-sequentieanalyse van de volledig coderende gebieden van UL51, UL56 en UL89 uitgevoerd op monsters die waren verkregen van 52 met letermovir behandelde proefpersonen met CMV-ziekte of die vroegtijdig stopten met CMV-viremie. Er werden geen aan letermovirresistentie gerelateerde substituties gedetecteerd boven de gevalideerde testgrens van 5%.

Kruisresistentie

Kruisresistentie met geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme is niet waarschijnlijk. Letermovir is volledig werkzaam tegen virussen met substituties die resistentie veroorzaken tegen CMV-DNA-polymeraseremmers (ganciclovir, cidofovir en foscarnet). Een selectie van recombinant-CMV-stammen met substituties die letermovirresistentie veroorzaken was volledig gevoelig voor cidofovir, foscarnet en ganciclovir met de uitzondering van een recombinante stam met de pUL56-substitutie E237G. Deze draagt bij aan een 2,1-voudige verlaging in ganciclovir-gevoeligheid vergeleken met het wild-type.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van letermovir bij intraveneus toegediende doses tot 960 mg op het QTc-interval werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, met placebo- en werkzaam middel gecontroleerde (moxifloxacin 400 mg oraal) cross-over QT-studie in 4-perioden met enkelvoudige dosis bij 38 gezonde proefpersonen. Letermovir verlengt het QTc-interval na de intraveneuze dosis van 960 mg niet in klinisch relevante mate, met plasmaconcentraties die ongeveer het 2-voudige bedragen van de concentraties bij de intraveneuze dosis van 480 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie

P001: Profylaxe tot en met week 14 (~100 dagen) na de HSCT

Ter evaluatie van letermovirprofylaxe als een preventieve strategie voor CMV-infectie of -ziekte, werd de werkzaamheid van letermovir beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (P001) bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene HSCT. Proefpersonen werden gerandomiseerd (2:1) en kregen ofwel letermovir in een dosis van 480 mg eenmaal daags of een aangepaste dosis van 240 mg bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine, ofwel placebo. De randomisatie werd gestratificeerd naar onderzoekslocatie en risico (hoog vs. laag) op CMV-reactivatie op het moment van toetreding tot het onderzoek. Er werd met letermovir begonnen na de HSCT (dag 0-28 na de HSCT) en de behandeling werd voortgezet tot en met week 14 na de HSCT. Letermovir werd ofwel oraal ofwel intraveneus toegediend; de dosis letermovir was gelijk, ongeacht de wijze van toediening. Proefpersonen werden tot en met week 24 na de HSCT gemonitord op het primaire werkzaamheidseindpunt waarna een verlengde follow-up plaatsvond tot en met week 48 na de HSCT.

Proefpersonen kregen wekelijks CMV-DNA-controle tot week 14 na de HSCT en vervolgens elke twee weken tot week 24 na de HSCT, met initiatie van standaardzorg preëemptieve CMV-therapie indien CMV-DNA-emie als klinisch significant werd beschouwd. Proefpersonen kregen een verlengde follow-up tot en met week 48 na de HSCT.

Van de 565 behandelde proefpersonen kregen er 373 letermovir (waaronder 99 proefpersonen die ten minste één intraveneuze dosis kregen) en kregen er 192 placebo (waaronder 48 proefpersonen die ten minste één intraveneuze dosis kregen). De mediane tijd tot de start van de behandeling met letermovir was 9 dagen na transplantatie. Bij 37 % van de proefpersonen was sprake van engraftment bij aanvang van de behandeling. De mediane leeftijd was 54 jaar (spreiding: 18 tot 78 jaar), 56 (15,0 %) proefpersonen waren 65 jaar of ouder; 58 % was man; 82 % was wit, 10 % was Aziatisch, 2 % was zwart of Afrikaans en 7 % was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Bij aanvang kreeg 50 % van de proefpersonen een myeloablatieve behandeling, 52 % kreeg ciclosporine en 42 % kreeg tacrolimus. De meest voorkomende hoofdredenen voor transplantatie waren acute myeloïde leukemie (38 %), myeloblastisch syndroom (15 %) en lymfoom (13 %). Twaalf procent (12 %) van de proefpersonen was bij aanvang CMV-DNA-positief.

Bij aanvang liep 31 % van de proefpersonen een hoog risico op reactivatie, vastgesteld op basis van een of meer van de volgende criteria: humaan leukocytenantigeen (HLA)-gerelateerde donor (broer/zus) met ten minste één mismatch op een van de volgende drie HLA-loci: HLA-A, -B of -DR, haplo-identieke donor; niet-verwante donor met ten minste één mismatch op een van de volgende vier HLA-loci: HLA-A, -B, -C en -DRB1; gebruik van bloed uit de navelstreng als bron van stamcellen; gebruik van *ex vivo* T-cel-gedepleteerde transplantaten; graad 2 of hoger graft-versus-hostziekte (GvHD), waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden nodig was.

Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire werkzaamheidseindpunt van klinisch significante CMV-infectie in P001 was gedefinieerd als de incidentie van CMV-DNA-emie waarvoor anti-CMV preëemptieve therapie (PET) nodig was of het optreden van CMV-eindorgaanziekte. De Non-Completer = Failure (NC = F) -methode werd gebruikt, wat inhield dat proefpersonen die zich voor week 24 na de HSCT

uit het onderzoek terugtrokken of bij wie in week 24 na de HSCT een resultaat ontbrak, geregistreerd werden als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

Letermovir bleek in de analyse van het primaire eindpunt werkzamer te zijn dan placebo, zoals te zien is in Tabel 3. Het geschatte behandelingsverschil van -23,5 % was statistisch significant (eenzijdige p-waarde < 0,0001).

Tabel 3: P001: werkzaamheidsresultaten bij HSCT-ontvangers (NC = F-methode, FAS-populatie)

Parameter	Letermovir (n = 325) n (%)	Placebo (n = 170) n (%)
Primair werkzaamheidseindpunt (Aantal proefpersonen bij wie de profylaxe faalde in week 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Redenen voor falen [†]		
Klinisch significante CMV-infectie	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNA-emie waarvoor anti-CMV PET nodig was	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-eindorgaanziekte	5 (1,5)	3 (1,8)
Teruggetrokken uit het onderzoek	56 (17,2)	27 (15,9)
Ontbrekend resultaat	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-aangepast behandelingsverschil (letermovir-placebo) [§]		
Vershil (95 % BI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-waarde	< 0,0001	

[†] De categorieën van het falen van de behandeling sluiten elkaar wederzijds uit en zijn gebaseerd op de hiërarchie van categorieën in de vermelde volgorde.

[§] 95 % BI en p-waarde voor de behandelingsverschillen in responspercentage werden berekend met behulp van de voor stratum gecorrigeerde methode van Mantel-Haenszel waarbij het verschil werd gewogen door middel van het harmonische gemiddelde van de steekproefgrootte per arm voor elk stratum (hoog of laag risico). Er werd een eenzijdige p-waarde van $\leq 0,0249$ gebruikt om de statistische significantie te bepalen.

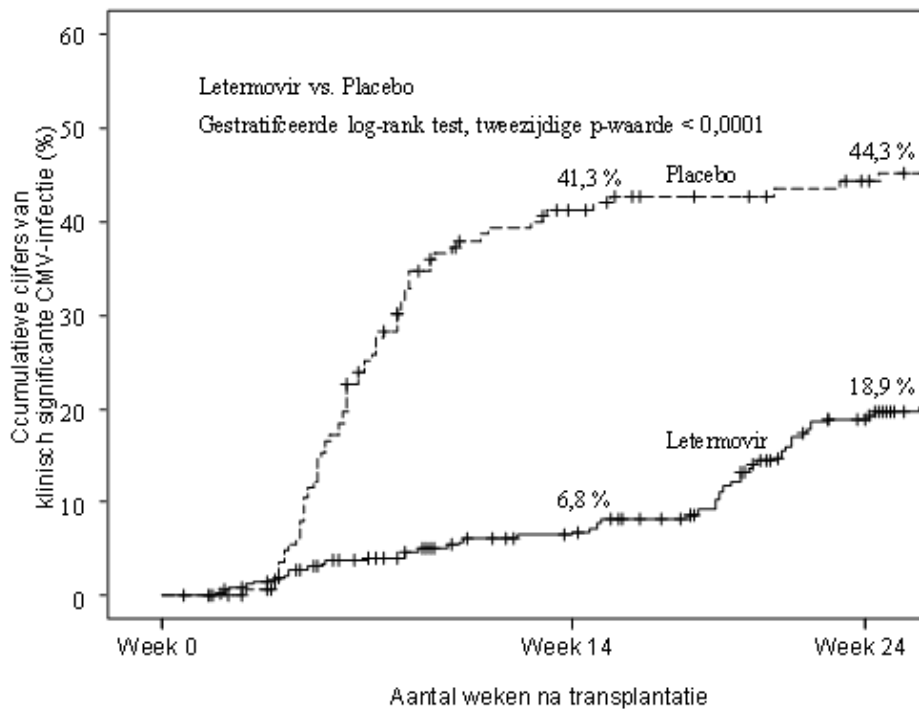
FAS = Full analysis set; FAS omvat alle gerandomiseerde proefpersonen die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen. Proefpersonen met detecteerbaar CMV-DNA bij aanvang maken geen onderdeel uit van de FAS. Manier waarop met ontbrekende waarden werd omgegaan: Non-Completer = Failure (NC = F)-methode. Met de NC = F-methode werd behandelingsfalen gedefinieerd als alle proefpersonen met een klinisch significante CMV-infectie of die zich voortijdig terugtrokken uit het onderzoek of in de periode tot en met het bezoek van week 24 na transplantatie een ontbrekend resultaat hadden.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep.
n (%) = Aantal (percentage) proefpersonen in elke subcategorie.

Opmerking: het aantal proefpersonen met detecteerbaar CMV-viraal-DNA op dag 1 dat een klinisch significante CMV-infectie kreeg in de letermovirgroep was 64,6 % (31/48) vergeleken met 90,9 % (20/22) in de placebogroep tot en met week 24 na de HSCT. Het geschatte verschil (95 %BI voor het verschil) bedroeg -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), met een nominaal eenzijdige p-waarde van < 0,0048.

Factoren die in verband werden gebracht met CMV-DNA-emie na week 14 na de HSCT bij met letermovir behandelde proefpersonen waren een hoog risico voor CMV-reactivatie bij aanvang, GvHD, het gebruik van corticosteroïden en CMV-negatieve donorserostatus.

Afbeelding 1: P001: Kaplan-Meier-curve van tijd tot initiatie van anti-CMV PET of aanvang van CMV-eindorgaanziekte tot en met week 24 na transplantatie bij HSCT-ontvangers (FAS-populatie)

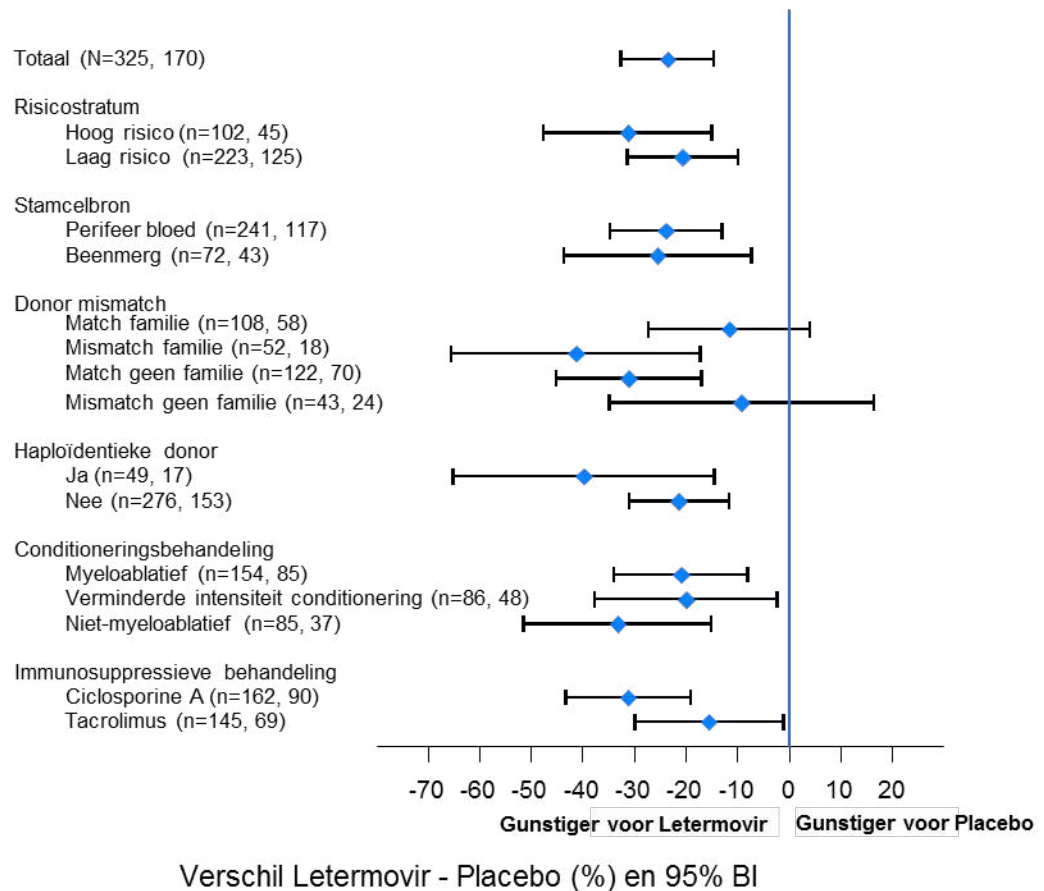


Aantal proefpersonen dat risico loopt		
— Letemovir	325	270
- - Placebo	170	85
		70

Er waren geen verschillen in de incidentie van of de tijd tot engraftment tussen de PREVYMIS- en de placebogroep.

De werkzaamheid viel in alle subgroepen consistent gunstiger uit voor letermovir, met inbegrip van laag en hoog risico voor CMV-reactivatie, conditioneringsbehandelingen en gelijktijdig toegediende immunosuppressieve behandelingen (zie Afbeelding 2).

Afbeelding 2: P001: forest plot van het percentage proefpersonen met initiatie van anti-CMV PET of met CMV-eindorgaanziekte tot en met week 24 na de HSCT per geselecteerde subgroep (NC = F-methode, FAS-populatie)



NC = F, Non-Completer = Failure. Met de NC = F-methode werden proefpersonen die zich vóór week 24 na transplantatie uit het onderzoek terugtrokken of bij wie in week 24 na transplantatie een resultaat ontbrak, geregistreerd als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

P040: Profylaxe van week 14 (~100 dagen) tot en met week 28 (~200 dagen) na de HSCT

De werkzaamheid van verlengde letermovirprofylaxe van week 14 (~100 dagen) tot en met week 28 (~200 dagen) na de HSCT bij patiënten met een risico op late CMV-infectie en -ziekte werd beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (P040) bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene HSCT. In aanmerking komende proefpersonen die de letermovirprofylaxe voltooiden tot en met ~100 dagen na de HSCT werden gerandomiseerd (2:1) naar letermovir of placebo van week 14 tot en met week 28 na de HSCT. Proefpersonen werden tot en met week 28 na de HSCT gemonitord op het primaire werkzaamheidseindpunt waarna een verlengde follow-upperiode zonder behandeling plaatsvond tot en met week 48 na de HSCT.

Van de 218 behandelde proefpersonen kregen 144 proefpersonen letermovir en kregen er 74 placebo. De mediane leeftijd was 55 jaar (spreiding: 20 tot 74 jaar); 62 % was man, 79 % was wit, 11 % was Aziatisch, 2 % was zwart en 10 % was van Latijns-Amerikaanse afkomst. De meest voorkomende redenen voor transplantatie waren acute myeloïde leukemie (42 %), acute lymfocyttaire leukemie (15 %) en myelodysplastisch syndroom (11 %).

Bij aanvang van het onderzoek hadden alle proefpersonen risicofactoren voor late CMV-infectie en -ziekte, van wie er 64 % twee of meer risicofactoren hadden. De risicofactoren waren: HLA-gerelateerde donor (broer/zus) met ten minste één mismatch op een van de volgende drie HLA-loci: HLA-A, -B of -DR; haploïdentieke donor; niet-verwante donor met ten minste één mismatch op een

van de volgende vier HLA-loci: HLA-A, -B, -C en -DRB1; gebruik van bloed uit de navelstreng als bron van stamcellen; gebruik van *ex vivo* T-cel-gedepleteerde transplantaten; ontvangst van antithymocytoglobuline; ontvangst van alemtuzumab; gebruik van systemische prednison (of equivalent) in een dosis van ≥ 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag

Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire werkzaamheidseindpunt van P040 was de incidentie van klinisch significante CMV-infectie tot en met week 28 na de HSCT. Klinisch significante CMV-infectie was gedefinieerd als het optreden van CMV-eindorgaanziekte of initiatie van anti-CMV PET gebaseerd op gedocumenteerde CMV-viremie en de klinische toestand van de proefpersoon. De Observed Failure (OF) -methode werd gebruikt, wat inhield dat proefpersonen die een klinisch significante CMV-infectie ontwikkelden of die zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrokken met viremie, geregistreerd werden als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

Letermovir vertoonde in de analyse van het primaire eindpunt superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo, zoals te zien is in Tabel 4. Het geschatte behandelingsverschil van -16,1 % was statistisch significant (eenzijdige p-waarde = 0,0005). De werkzaamheid was consistent ten gunste van letermovir in subgroepen, gebaseerd op de kenmerken van de proefpersonen (leeftijd, geslacht, ras) en risicofactoren voor late CMV-infectie en -ziekte.

Tabel 4: P040: werkzaamheidsresultaten bij HSCT-ontvangers met risico op late CMV-infectie en -ziekte (OF-methode, FAS-populatie)

Parameter	Letermovir (~200 dagen letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dagen letermovir) (N=74) n (%)
Patiënten bij wie de behandeling heeft gefaald*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinisch significante CMV-infectie tot en met week 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Initiatie van PET gebaseerd op gedocumenteerde CMV-viremie	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV-eindorgaanziekte	1 (0,7)	2 (2,7)
Teruggetrokken uit het onderzoek met CMV-viremie vóór week 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Stratum-aangepast behandelingsverschil (letermovir (~200 dagen letermovir) - placebo (~100 dagen letermovir))[‡]		
Verschil (95 % BI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-waarde	0,0005	
* De categorieën van het falen van de behandeling sluiten elkaar wederzijds uit en zijn gebaseerd op de hiërarchie van categorieën in de vermelde volgorde.		
[†] Klinisch significante CMV-infectie was gedefinieerd als CMV-eindorgaanziekte (bewezen of waarschijnlijk) of initiatie van PET gebaseerd op gedocumenteerde CMV-viremie en de klinische toestand van de proefpersoon.		
[‡] 95 % BI en p-waarde voor de behandelingsverschillen in responspercentage werden berekend met behulp van de voor stratum gecorrigeerde methode van Mantel-Haenszel waarbij het verschil werd gewogen door middel van het harmonische gemiddelde van de steekproefgrootte per arm voor elk stratum (haploidentieke donor ja of nee). Er werd een eenzijdige p-waarde van $\leq 0,0249$ gebruikt om		

de statistische significantie te bepalen.

Manier waarop met ontbrekende waarden werd omgegaan: Observed Failure (OF)-methode. Met de OF-methode werd falen gedefinieerd als alle proefpersonen die een klinisch significante CMV-infectie ontwikkelden of die zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrokken met CMV-viremie van week 14 (~100 dagen) tot en met week 28 (~200 dagen) na de HSCT.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep.

N (%) = Aantal (percentage) proefpersonen in elke subcategorie.

P002: Volwassen CMV-seronegatieve ontvangers van een niertransplantatie van een CMV-seropositive donor [D+/R-]

Ter evaluatie van letermovirprofylaxe als een preventieve strategie voor CMV-ziekte bij ontvangers van een niertransplantatie, werd de werkzaamheid van letermovir beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, actief comparatorgecontroleerd non-inferioriteitsonderzoek in fase 3 (P002) bij volwassen ontvangers van een niertransplantatie met een hoog risico [D+/R-]. De proefpersonen werden gerandomiseerd (1:1) naar letermovir of valganciclovir. Letermovir werd gelijktijdig gegeven met aciclovir. Valganciclovir werd gelijktijdig gegeven met een placebo bij aciclovir. De randomisatie werd gestratificeerd volgens gebruik of geen gebruik van in hoge mate cytolytische, antilymfocyten-immuuntherapie tijdens inductie. Letermovir of valganciclovir werd opgestart tussen dag 0 en dag 7 na de niertransplantatie en voortgezet tot en met week 28 (~200 dagen) na de transplantatie. De proefpersonen werden gemonitord tot en met week 52 na de transplantatie.

Van de 589 behandelde proefpersonen kregen 292 proefpersonen letermovir en kregen er 297 valganciclovir. De mediane leeftijd was 51 jaar (spreiding: 18 tot 82 jaar); 72 % was man, 84 % was wit, 2 % was Aziatisch, 9 % was zwart, 17 % was van Latijns-Amerikaanse afkomst; en 60% kreeg een nier van een overleden donor. De meest voorkomende hoofdredenen voor transplantatie waren congenitale cystische nierziekte (17 %), hypertensie (16 %) en diabetes/diabetische nefropathie (14 %).

Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire werkzaamheidseindpunt van P002 was de incidentie van CMV-ziekte (CMV-eindorgaanziekte of CMV-syndroom, bevestigd door een onafhankelijke beoordelingscommissie) tot en met week 52 na de transplantatie. De OF-methode werd gebruikt, wat inhield dat proefpersonen die zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrokken ongeacht de reden of bij wie gegevens ontbraken op het tijdstip, niet geregistreerd werden als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

In de analyse van het primaire eindpunt werd voor letermovir non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van valganciclovir, zoals weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5: P002: werkzaamheidsresultaten bij ontvangers van een niertransplantatie (OF-methode, FAS-populatie)

Parameter	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
CMV-ziekte* tot en met week 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Stratum-aangepast behandelingsverschil (letermovir-valganciclovir)[†] Verschil (95 % BI)	-1,4 (-6,5; 3,8)[‡]	
* Gevallen van CMV-ziekte bevestigd door een onafhankelijke beoordelingscommissie. [†] 95 % BI en p-waarde voor de behandelingsverschillen in responspercentage werden berekend met behulp van de voor stratum gecorrigeerde methode van Mantel-Haenszel waarbij het verschil werd		

gewogen door middel van het harmonische gemiddelde van de steekproefgrootte per arm voor elk stratum (gebruik/geen gebruik van in hoge mate cytolytische, antilymfocyten-immuuntherapie tijdens inductie).

‡ Gebaseerd op een non-inferioriteitsmarge van 10%, is letermovir niet inferieur ten opzichte van valganciclovir.

Manier waarop met ontbrekende waarden werd omgegaan: Observed Failure (OF)-methode. Met de OF-methode werden deelnemers die zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrokken ongeacht de reden, niet geregistreerd als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

Opmerking: proefpersonen die werden gerandomiseerd naar de letermovirgroep kregen aciclovir voor de profylaxe van herpes simplexvirus (HSV) en varicellazostervirus (VZV). Proefpersonen die werden gerandomiseerd naar de groep met valganciclovir kregen een placebo bij aciclovir.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep.

n (%) = Aantal (percentage) proefpersonen in elke subcategorie.

De werkzaamheid was vergelijkbaar in alle subgroepen, waaronder geslacht, ras, regio en gebruik of geen gebruik van in hoge mate cytolytische antilymfocyten-immuuntherapie tijdens inductie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met PREVYMIS in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor profylaxe van cytomegalovirus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde proefpersonen is de farmacokinetiek van letermovir na orale en intraveneuze toediening beschreven. De blootstelling aan letermovir steeg op een meer dan dosisproportionele wijze bij zowel orale als intraveneuze toediening. Het mechanisme is vermoedelijk saturatie/auto-inhibitie van OATP1B1/3. De farmacokinetiek van letermovir is ook beschreven na orale en intraveneuze toediening bij HSCT-ontvangers (Tabel 6) en na orale toediening bij ontvangers van een niertransplantatie (Tabel 7).

Gezonde proefpersonen

De geometrisch gemiddelde *steady-state* AUC- en C_{max} -waarden bedroegen respectievelijk 71.500 ng•u/ml en 13.000 ng/ml bij oraal eenmaal daags 480 mg letermovir.

Letermovir bereikte de *steady-state* in 9 tot 10 dagen met een accumulatieverhouding van 1,2 voor AUC en 1,0 voor C_{max} .

HSCT-ontvangers

De AUC van letermovir werd geschat met behulp van populatie-farmacokinetische analyses van fase 3-gegevens uit P001 (zie Tabel 6). Verschillen in blootstelling tussen behandelregimes zijn niet klinisch relevant; de werkzaamheid was consistent bij alle blootstellingen die werden waargenomen in P001.

Tabel 6: Letermovir AUC-waarden (ng•u/ml) bij HSCT-ontvangers

Behandelregime	Mediaan (90 % voorspellingsinterval)*
480 mg oraal, geen ciclosporine	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg intraveneus, geen ciclosporine	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg oraal, met ciclosporine	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg intraveneus, met ciclosporine	70.300 (46.200, 106.000)
* Populatie post-hoc-voorspellingen uit de populatie PK-analyse met gebruik van fase 3-gegevens	

Ontvangers van een niertransplantatie

De AUC van letermovir werd geschat met behulp van een populatie-farmacokinetische analyse van fase 3-gegevens uit P002 (zie Tabel 7). De werkzaamheid was consistent in het bereik van blootstellingen dat werd waargenomen in P002.

Tabel 7: Letermovir AUC-waarden (ng•u/ml) bij ontvangers van een niertransplantatie

Behandelregime	Mediaan (90 % voorspellingsinterval)*
480 mg oraal, geen ciclosporine	62.200 (28.900, 145.000)
240 mg oraal, met ciclosporine	57.700 (26.900, 135.000)

* Medianen en 90 % voorspellingsintervallen zijn gebaseerd op simulaties met behulp van het fase 3 populatie-PK-model met interindividuele variabiliteit.
Opmerking: de PK van letermovir werd niet onderzocht na IV toediening bij ontvangers van een niertransplantatie; de verwachte AUC na IV toediening is echter vergelijkbaar met de door het model voorspelde AUC na IV toediening bij HSCT-ontvangers (Tabel 6).

Absorptie

Letermovir werd snel geabsorbeerd met een mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) van 1,5 tot 3,0 uur, waarna de plasmaconcentratie op bifasische wijze daalde. Bij HSCT-ontvangers werd de biologische beschikbaarheid van letermovir geschat op ongeveer 35 % bij oraal eenmaal daags 480 mg letermovir, toegediend zonder ciclosporine. De interindividuele variabiliteit voor biologische beschikbaarheid werd geschat op ongeveer 37 %. Bij ontvangers van een niertransplantatie werd de biologische beschikbaarheid van letermovir geschat op ongeveer 60 % bij oraal eenmaal daags 480 mg letermovir, toegediend zonder ciclosporine.

Effect van ciclosporine

Bij HSCT-ontvangers verhoogde de gelijktijdige toediening van ciclosporine de plasmaconcentraties van letermovir als gevolg van remming van OATP1B. De biologische beschikbaarheid van letermovir werd geschat op ongeveer 85 % bij oraal eenmaal daags 240 mg letermovir, gelijktijdig toegediend met ciclosporine bij patiënten.

Als letermovir gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is de aanbevolen dosering letermovir eenmaal daags 240 mg (zie rubriek 4.2).

Effect van voedsel

Bij gezonde proefpersonen had orale toediening van een enkele dosis letermovir van 480 mg met een gebruikelijke vet- en calorierijke maaltijd geen effect op de totale blootstelling (AUC) en dit resulteerde in een toename van ongeveer 30 % in de maximale concentraties (C_{max}) van letermovir. Letermovir mag oraal met of zonder voedsel worden toegediend, zoals is gedaan in de klinische onderzoeken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses wordt het gemiddelde *steady-state* distributievolume na intraveneuze toediening bij HSCT-ontvangers geschat op 45,5 l. Letermovir wordt *in vitro* in hoge mate gebonden (98,2 %) aan menselijke plasmaproteïnen, onafhankelijk van het geëvalueerde concentratiebereik (3 tot 100 mg/l). Bij lagere concentraties werd enige saturatie waargenomen. De bloed/plasma-verdelingscoëfficiënt van letermovir is 0,56 en is onafhankelijk van het *in vitro* geëvalueerde concentratiebereik (0,1 tot 10 mg/l). Uit preklinische distributieonderzoeken blijkt dat letermovir naar de organen en weefsels wordt gedistribueerd, waarbij de hoogste concentraties werden waargenomen in het spijsverteringskanaal, de galwegen en de lever, en de laagste concentraties in de hersenen.

Biotransformatie

Het grootste deel van de aan letermovir gerelateerde componenten in het plasma bestaat uit onveranderde moederverbinding (96,6 %). Er worden geen grote metabolieten in het plasma

gedetecteerd. Letermovir wordt deels geëlimineerd door door UGT1A1/1A3 gemedieerde glucuronidatie.

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd van letermovir is ongeveer 12 uur bij een dosis van 480 mg letermovir intraveneus bij gezonde proefpersonen. De belangrijkste eliminatieroutes van letermovir zijn zowel uitscheiding via de gal als directe glucuronidatie. Bij het proces zijn de hepatische opnametransporters OATP1B1/3 betrokken, gevolgd door UGT1A1/3 gekatalyseerde glucuronidatie.

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses wordt de schijnbare *steady-state* klaring (CL) van letermovir na intraveneuze toediening van 480 mg bij HSCT-ontvangers geschat op 4,84 l/u. De interindividuele variabiliteit voor CL wordt geschat op 24,6 %.

Uitscheiding

Na orale toediening van radioactief gelabeld letermovir, werd 93,3 % van de radioactiviteit teruggevonden in de feces. Het grootste deel van letermovir werd via de gal uitgescheiden als onveranderde moederverbinding met een kleine hoeveelheid (6 % van de dosis) als een acyl-glucuronide metaboliet in de feces. Het acyl-glucuronide is instabiel in faeces. De uitscheiding van letermovir via de urine was verwaarloosbaar (< 2 % van de dosis).

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De AUC van ongebonden letermovir was respectievelijk ongeveer 81 % en 4 keer hoger bij proefpersonen met een matige (Child-Pugh-klasse B [CP-B], score van 7-9) en ernstige (Child-Pugh-klasse C [CP-C], score van 10-15) leverfunctiestoornis, in vergelijking met gezonde proefpersonen. De veranderingen in de blootstelling aan letermovir bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis zijn niet klinisch relevant.

Duidelijke verhogingen in de ongebonden blootstelling aan letermovir worden verwacht bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis in combinatie met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Klinisch onderzoek bij een populatie met een nierfunctiestoornis

De AUC van ongebonden letermovir was respectievelijk ongeveer 115 en 81 % hoger bij proefpersonen met respectievelijk een matige (eGFR van 31,0 tot 56,8 ml/min/1,73m²) en ernstige (eGFR van 11,9 tot 28,1 ml/min/1,73m²) nierfunctiestoornis, in vergelijking met gezonde proefpersonen. De veranderingen in de blootstelling aan letermovir als gevolg van een matige of ernstige nierfunctiestoornis worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen onderzoek gedaan naar proefpersonen met terminale nierziekte.

Na een niertransplantatie (P002)

Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse was de AUC van letermovir ongeveer 12 %, 27 % en 35 % hoger bij proefpersonen met respectievelijk een lichte (CrCl hoger dan of gelijk aan 60 tot minder dan 90 ml/min), matige (CrCl hoger dan of gelijk aan 30 tot minder dan 60 ml/min) en ernstige (CrCl hoger dan of gelijk aan 15 tot minder dan 30 ml/min) nierfunctiestoornis, vergeleken met proefpersonen met een CrCl hoger dan of gelijk aan 90 ml/min. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Gewicht

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses bij gezonde proefpersonen wordt de AUC van letermovir 18,7 % lager geschat bij proefpersonen met een gewicht van 80-100 kg dan bij proefpersonen met een gewicht van 67 kg. Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse bij ontvangers van een niertransplantatie (P002) wordt de AUC van letermovir 26 % lager geschat bij proefpersonen met een gewicht van meer dan 80 kg dan bij proefpersonen met een gewicht van 80 kg of minder. Deze verschillen zijn niet klinisch relevant.

Ras

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses bij gezonde proefpersonen wordt de AUC van letermovir 33,2 % hoger geschat bij Aziatische proefpersonen dan bij witte proefpersonen. Deze verandering is niet klinisch relevant.

Geslacht

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses is er tussen mannen en vrouwen geen verschil in de farmacokinetiek van letermovir.

Ouderen

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses heeft leeftijd geen effect op de farmacokinetiek van letermovir. Er is geen dosisaanpassing vereist op basis van leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Onomkeerbare testiculaire toxiciteit werd alleen opgemerkt bij ratten bij systemische blootstellingen (AUC) van ≥ 3 keer de blootstellingen bij mensen bij de aanbevolen dosering bij de mens (RHD). Deze toxiciteit werd gekenmerkt door degeneratie van de seminifereuze tubuli, oligospermie en celresten in de bijballen, waarbij de testikels en de bijballen in gewicht waren afgenomen. Er was geen testiculaire toxiciteit bij ratten bij blootstellingen (AUC) die gelijk waren aan de blootstellingen bij mensen bij de RHD. Er werd geen testiculaire toxiciteit waargenomen bij muizen en apen bij de hoogst geteste doses met blootstellingen tot respectievelijk 4 en 2 keer de blootstellingen bij mensen bij de RHD. De relevantie voor mensen is onbekend.

Het is bekend dat hydroxypropylbetadex bij ratten vacuolisatie in de nieren kan veroorzaken wanneer het intraveneus wordt toegediend in doses hoger dan 50 mg/kg/dag. Vacuolisatie werd waargenomen in de nieren van ratten die intraveneus letermovir met 1500 mg/kg/dag van de hulpstof van cyclodextrine hydroxypropylbetadex toegediend hadden gekregen.

Carcinogenese

In een 6 maanden durend oraal carcinogeniciteitsonderzoek bij RasH2-transgene (Tg.RasH2) muizen werden geen aanwijzingen gevonden voor voor de mens relevante tumorigenese tot de hoogste geteste doses, 150 mg/kg/dag en 300 mg/kg/dag bij respectievelijk mannetjes en vrouwtjes.

Mutagenese

Letermovir was niet genotoxisch in een reeks *in-vitro*- of *in-vivo*-testen, waaronder microbiële mutagenesetesten, testen op chromosoomafwijkingen in ovariumcellen van de Chinese hamster en een *in-vivo*-micronucleusonderzoek bij muizen.

Reproductie

Vruchtbaarheid

In de onderzoeken naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werden geen effecten van letermovir op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen. Bij mannelijke ratten werden bij systemische blootstellingen van ≥ 3 keer de AUC bij mensen bij de RHD een verminderde spermaconcentratie, verminderde spermamotiliteit en een verminderde vruchtbaarheid waargenomen (zie Algemene toxiciteit).

Bij apen die letermovir kregen toegediend, werd er op basis van een histopathologische beoordeling, meting van de grootte van de testikels, een hormoonanalyse in bloed (follikelstimulerend hormoon, inhibine B en testosteron) en een beoordeling van het sperma (aantal spermacellen, motiliteit en morfologie), geen bewijs gevonden van testiculaire toxiciteit bij systemische blootstellingen van ongeveer 2 keer de AUC bij mensen bij de RHD.

Ontwikkeling

Bij ratten werd maternale toxiciteit (met inbegrip van een afname van de gewichtstoename) waargenomen bij 250 mg/kg/dag (ongeveer 11 keer de AUC bij de RHD); bij de jongen werden een lager foetaal gewicht met vertraagde ossificatie, licht oedemateuze foetussen en een verhoogde incidentie van kortere navelstrengen en van variaties en misvormingen in de wervels, de ribben en het bekken waargenomen. Er werden geen maternale of ontwikkelingseffecten waargenomen bij een dosis van 50 mg/kg/dag (ongeveer 2,5 keer de AUC bij de RHD).

Bij konijnen werd maternale toxiciteit waargenomen (waaronder mortaliteit en abortussen) bij 225 mg/kg/dag (ongeveer 2 keer de AUC bij de RHD); bij de jongen werd een verhoogde incidentie van misvormingen en variaties in de wervels en ribben waargenomen.

In het pre- en post-natale ontwikkelingsonderzoek werd letermovir oraal toegediend aan zwangere ratten. Er werd tot de hoogst geteste blootstelling (2 keer de AUC bij de RHD) geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex (cyclodextrine)
Natriumchloride
Natriumhydroxide (E524)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbare geneesmiddelen

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie is fysisch onverenigbaar met amiodaronhydrochloride, amfotericine B (in liposomen), aztreonam, cefepimehydrochloride, ciprofloxacin, ciclosporine, diltiazemhydrochloride, filgrastim, gentamicinesulfaat, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, mycofenolaatmofetilhydrochloride, ondansetron, palonosetron.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Onverenigbare infuuszakken en infusiesetmaterialen

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie is onverenigbaar met diethylhexylftalaat (DEHP)-weekmakers en slangen voor intraveneuze toediening die polyurethaan bevatten.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden met andere infuuszakken en infusiesetmaterialen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon: 3 jaar
Na eerste opening: direct gebruiken

Opslag van verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit voor gebruik zijn aangetoond gedurende 48 uur bij 25 °C en gedurende 48 uur bij 2 tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de *in-use*-bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C zijn, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 ml-flacon van kleurloos type 1-glas met een 20 mm chloorbutyl dop met fluorcoating en een aluminium flip-off-dop met daarin 12 ml (middengroene dop) of 24 ml (donkerblauwe dop) oplossing. Verpakkingsgrootte: 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De flacons met PREVYMIS zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Bereiding

De instructies voor de bereiding en toediening zijn voor beide doses hetzelfde.

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan de intraveneuze toediening worden verdund.

Inspecteer de inhoud van de flacon vóór de verdunning op verkleuring en deeltjes. PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze oplossing en kan enkele productgerelateerde kleine doorzichtige of witte deeltjes bevatten. Gebruik de flacon niet als de oplossing troebel is, verkleurd is of andere stoffen bevat dan enkele kleine doorzichtige of witte deeltjes.

Gebruik PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie niet met infuuszakken en infusiesetmaterialen die polyurethaan of de weekmaker diethylhexylftalaat (DEHP) bevatten. Materialen die ftalaatvrij zijn, zijn ook DEHP-vrij.

Schud de flacon met PREVYMIS niet.

Voeg een flacon met een enkele dosis (12 ml (dosis van 240 mg) of 24 ml (dosis van 480 mg)) PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie toe aan een voorgevulde infuuszak van 250 ml met daarin ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie ofwel 5 % dextrose. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren. Niet schudden.

Na verdunning is de oplossing PREVYMIS helder en varieert de kleur van kleurloos tot geel. Kleurvariaties binnen dit bereik tasten de kwaliteit van het product niet aan. De verdunde oplossing moet, voordat deze wordt toegediend, visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Gooi de verdunde oplossing weg als deze troebel is, verkleurd of andere stoffen bevat dan enkele kleine doorzichtige of witte deeltjes. Als een flacon wordt toegevoegd aan een infuuszak met 250 ml oplossing, zijn de uiteindelijke waarden voor de concentratie van letermovir 0,9 mg/ml (voor de dosis van 240 mg) en 1,8 mg/ml (voor de dosis van 480 mg).

Toediening

Zie rubriek 4.2.

PREVYMIS verdunde oplossing moet worden toegediend met een steriele 0,2 micron of 0,22 micron polyethersulfon (PES) in-line filter.

Verenigbare intraveneuze oplossingen en andere geneesmiddelen

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie is verenigbaar met 0,9 % natriumchloride- en 5 % dextrose-oplossingen.

PREVYMIS mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen en andere verdunde combinaties via dezelfde intraveneuze lijn (of canule) worden toegediend, behalve met de hieronder vermelde geneesmiddelen.

Lijst met verenigbare geneesmiddelen wanneer PREVYMIS en de geneesmiddelen* worden bereid in 0,9 % natriumchloride

- Ampicillinenatrium
- Ampicillinenatrium/sulbactamnatrium
- Antithymocytenglobuline
- Caspofungine
- Daptomycine
- Fentanylcitraat
- Fluconazol
- Humaan insuline
- Magnesiumsulfaat
- Methotrexaat
- Micafungine

* Raadpleeg de productinformatie voor een bevestiging van de verenigbaarheid van gelijktijdige toediening.

Lijst met verenigbare geneesmiddelen wanneer PREVYMIS en de geneesmiddelen* worden bereid in 5 % dextrose

- Amfotericine B (lipidencomplex)[†]
- Anidulafungine
- Cefazolinatrium
- Ceftaroline
- Ceftriaxonatrium
- Doripenem
- Famotidine
- Foliumzuur
- Ganciclovirnatrium
- Hydrocortisonnatriumsuccinaat
- Morfinesulfaat
- Noradrenalinebitartraat
- Pantoprazolnatrium
- Kaliumchloride
- Kaliumfosfaat
- Tacrolimus
- Telavancine
- Tigecycline

* Raadpleeg de productinformatie voor een bevestiging van de verenigbaarheid van gelijktijdige toediening.

[†] Amfotericine B (lipidencomplex) is verenigbaar met PREVYMIS. Amfotericine B (in liposomen) is echter onverenigbaar (zie rubriek 6.2).

Verenigbare infuuszakken en infusiesetmaterialen

PREVYMIS is verenigbaar met de volgende infuuszakken en infusiesetmaterialen. Infuuszakken en infusiesetmaterialen die hieronder niet staan vermeld, mogen niet worden gebruikt.

Infuuszakmaterialen

Polyvinylchloride (PVC), ethyleenvinylacetaat (EVA) en polyolefine (polypropyleen en polyethyleen)

Infusiesetmaterialen

PVC, polyethyleen (PE), polybutadieen (PBD), siliconenrubber (SR), styreen-butadieen copolymeer (SBC), styreen-butadieen-styreen copolymeer (SBS), polystyreen (PS)

Weekmakers

Tris(2-ethylhexyl)trimellitaat (TOTM), butylbenzylftalaat (BBP)

Katheters

Radiopaak polyurethaan

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2018
Datum van laatste verlenging: 24 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om het Sterility Assurance Level (SAL) van het productieproces te optimaliseren, dient de vergunninghouder de maatregelen te implementeren zoals beschreven in het Post Approval Change Management Protocol (PACMP) zoals vastgesteld is met het CHMP voor wat betreft ontwikkeling, validatie en introductie van terminale sterilisatie.	31 maart 2025 (PACMP Stap 3)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos voor 240 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tabletten
letermovir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 240 mg letermovir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Slik de tablet in zijn geheel door met wat water.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1245/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

prevymis 240 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking voor 240 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 240 mg tabletten
letermovir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos voor 480 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 480 mg filmomhulde tabletten
letermovir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 480 mg letermovir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Slik de tablet in zijn geheel door met wat water.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1245/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

prevymis 480 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking voor 480 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 480 mg tabletten
letermovir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos voor 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie
letermovir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk 12 ml-flesje bevat 240 mg letermovir.
Elke ml bevat 20 mg letermovir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium en cyclodextrine.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flesje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning, **moet worden toegediend met een in-line filter.**
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1245/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket flesje voor 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PREVYMIS 240 mg steriel concentraat
letermovir
IV, moet worden toegediend met een in-line filter.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos voor 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie
letermovir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk 24 ml-flesje bevat 480 mg letermovir.
Elke ml bevat 20 mg letermovir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium en cyclodextrine.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flesje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning, **moet worden toegediend met een in-line filter**.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1245/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket flesje voor 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PREVYMIS 480 mg steriel concentraat
letermovir
IV, moet worden toegediend met een in-line filter.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

MSD

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tabletten

PREVYMIS 480 mg filmomhulde tabletten

letermovir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PREVYMIS en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PREVYMIS en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

PREVYMIS is een antiviraal medicijn op medisch voorschrift dat de werkzame stof letermovir bevat.

PREVYMIS is een medicijn voor volwassenen die kort geleden een stamceltransplantatie (beenmergtransplantatie) of een niertransplantatie hebben ondergaan. Het medicijn voorkomt dat u ziek wordt door CMV (het 'cytomegalovirus').

CMV is een virus. Bij de meeste mensen richt CMV geen schade aan. Als u weinig afweer heeft nadat u een stamceltransplantatie of een niertransplantatie heeft gehad, kunt u sneller ziek worden door CMV.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt een van de volgende medicijnen:
 - pimozide – gebruikt bij het syndroom van Gilles de la Tourette
 - ergotalkaloïden (zoals ergotamine en dihydro-ergotamine) – gebruikt bij migraine.
- U gebruikt het volgende kruidenproduct:
 - sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Gebruik PREVYMIS niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Weet u het niet zeker? Overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u PREVYMIS gebruikt.

Als u dit medicijn met ciclosporine gebruikt, mag u de volgende medicijnen niet gebruiken:

- dabigatran – gebruikt bij bloedstolsels
- atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pitavastatine – gebruikt bij een hoog cholesterolgehalte

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Als u ook een medicijn gebruikt tegen een hoog cholesterolgehalte (zie de lijst met medicijnen in de rubriek ‘Gebruikt u nog andere medicijnen?’ hieronder), dan moet u direct contact opnemen met uw arts als u onverklaarbare spierpijnen of andere pijnen heeft. Dit is vooral als u zich niet goed voelt of als u koorts heeft. Uw medicijn of uw dosis moet misschien veranderd worden. Zie de bijsluiters van uw andere medicijn voor meer informatie.

U moet misschien aanvullend bloedonderzoek doen om de volgende medicijnen te controleren:

- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- voriconazol

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

PREVYMIS is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit is omdat PREVYMIS niet is onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast PREVYMIS nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere medicijnen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. PREVYMIS kan namelijk invloed hebben op de werking van andere medicijnen en andere medicijnen kunnen de werking van PREVYMIS beïnvloeden. Uw arts of apotheker zal u vertellen of het veilig is PREVYMIS met andere medicijnen te gebruiken.

Er zijn bepaalde medicijnen die u **niet mag gebruiken** in combinatie met PREVYMIS (zie de lijst onder ‘Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?’).

Er zijn nog een aantal medicijnen die u **niet mag gebruiken** in combinatie met PREVYMIS en ciclosporine (zie de lijst onder ‘Als u dit medicijn met ciclosporine gebruikt, mag u de volgende medicijnen niet gebruiken:’).

Vertel het uw arts ook als u een van de volgende medicijnen gebruikt. De reden hiervoor is dat uw arts u misschien andere medicijnen moet geven of de dosis van uw medicijnen moet veranderen:

- alfentanil – bij ernstige pijn
- fentanyl – bij ernstige pijn
- kinidine – bij hartritmestoornissen
- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus – gebruikt om afstoting van een transplantaat te voorkomen
- voriconazol – bij schimmelinfecties
- statines, zoals atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine, pravastatine, pitavastatine – bij een hoog cholesterolgehalte
- glyburide, repaglinide – bij een hoog bloedsuikergehalte
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne – bij insulden of toevallen (aanvallen van epilepsie. Epilepsie is een ziekte van uw hersenen)
- dabigatran, warfarine – gebruikt om het bloed dunner te maken of bij bloedstolsels
- midazolam – gebruikt als kalmerend middel
- amiodaron – gebruikt om een onregelmatige hartslag te verbeteren
- via de mond ingenomen anticonceptieve steroïden (de ‘pil’) – gebruikt als voorbehoedsmiddel
- omeprazol, pantoprazol – bij maagzweren en andere maagproblemen
- nafcilline – gebruikt bij bacteriële infecties
- rifabutine, rifampicine – gebruikt bij een speciaal soort bacteriële infecties (mycobacteriële infectie)
- thioridazine – gebruikt bij psychiatrische aandoeningen
- bosentan – gebruikt bij hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
- efavirenz, etravirine, nevirapine, lopinavir, ritonavir – gebruikt bij hiv (hiv is het virus waar u aids van kunt krijgen)
- modafinil – gebruikt om alert te blijven

U kunt uw arts of apotheker vragen om een lijst met medicijnen die een wisselwerking kunnen hebben met PREVYMIS.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn gebruikt. PREVYMIS wordt afgeraden bij zwangerschap, omdat het niet is onderzocht tijdens zwangerschap. Het is niet bekend of PREVYMIS tijdens de zwangerschap schadelijk is voor uw baby.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding of bent u van plan borstvoeding te gaan geven? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn gebruikt. Het wordt afgeraden om borstvoeding te geven tijdens het gebruik van PREVYMIS, omdat niet bekend is of PREVYMIS in de borstvoeding terechtkomt en zal worden doorgegeven aan uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

PREVYMIS kan een klein effect hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' hieronder). Sommige patiënten worden erg moe of krijgen een draaiërig gevoel (vertigo) tijdens het gebruik van PREVYMIS. Als u hier last van heeft, rijd dan niet of gebruik geen machines totdat het effect is uitgewerkt.

PREVYMIS bevat lactose

PREVYMIS bevat lactosemonohydraat. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn gebruikt.

PREVYMIS bevat natrium

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit medicijn?

Gebruik dit medicijn altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel mag u gebruiken?

De aanbevolen dosering van PREVYMIS is eenmaal daags 1 tablet van 480 mg. Gebruikt u ook ciclosporine? De dosis van PREVYMIS wordt door uw arts verlaagd naar eenmaal daags 1 tablet van 240 mg.

- Neem PREVYMIS elke dag op dezelfde tijd in.
- U mag het medicijn met of zonder voedsel innemen.

Hoe neemt u het in?

- Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U mag de tablet niet breken, fijnmaken of erop kauwen.

Heeft u te veel van dit medicijn gebruikt?

Als u meer van PREVYMIS heeft gebruikt dan zou mogen, neem dan meteen contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit medicijn te gebruiken?

Het is heel belangrijk dat u geen doses PREVYMIS vergeet of overslaat.

- Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Als het al bijna tijd is voor de volgende dosis, dan slaat u de gemiste dosis over. Neem vervolgens uw volgende dosis in op de normale tijd.
- Neem geen dubbele dosis PREVYMIS om een vergeten dosis in te halen.
- Als u niet zeker weet wat u moet doen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Stop niet met het gebruik van PREVYMIS

Stop niet met het gebruik van PREVYMIS zonder dit eerst met uw arts te bespreken. Zorg dat u altijd genoeg PREVYMIS in huis heeft. Zo krijgt het medicijn de beste kans om te voorkomen dat u ziek wordt door CMV nadat u een stamceltransplantatie of een niertransplantatie heeft gehad.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- diarree
- misselijk gevoel (misselijkheid)
- overgeven (braken)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- allergische reactie (overgevoeligheid) – de verschijnselen kunnen bestaan uit piepende ademhaling, moeilijk ademen, uitslag of netelroos (galbulten), jeuk en zwelling
- verlies van eetlust
- veranderingen in de smaak
- hoofdpijn
- draaiërig gevoel
- maagpijn
- abnormale uitslag van laboratorium-testen die onderzoeken hoe uw lever werkt (u heeft meer leverenzymen in uw bloed)
- spierspasmen (een spier beweegt zonder dat u dat wilt. Dit kan pijn doen)
- hoog creatininegehalte in het bloed, aangetoond in bloedtesten
- erg vermoeid gevoel
- zwelling van handen of voeten

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

De werkzame stof in dit medicijn is letermovir. Elke filmomhulde tablet bevat 240 mg letermovir of 480 mg letermovir.

De andere stoffen in dit medicijn zijn:

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460), natriumcroscarmellose (E468), povidon (E1201), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E470b).

Filmomhulling

Lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaandioxide (E171), glyceroltriacetaat (E1518), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (alleen voor de 480 mg tabletten) (E172), carnaubawas (E903). Zie rubriek 2 'PREVYMIS bevat lactose' en 'PREVYMIS bevat natrium'.

Hoe ziet PREVYMIS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tablet ('tablet') is een gele, ovale tablet met aan de ene kant de opdruk '591' en aan de andere kant het bedrijfslogo. De tablet is 16,5 mm lang en 8,5 mm breed.

PREVYMIS 480 mg filmomhulde tablet ('tablet') is een roze, ovale, bolronde tablet met aan de ene kant de opdruk '595' en aan de andere kant het bedrijfslogo. De tablet is 21,2 mm lang en 10,3 mm breed.

De 28x1 tabletten zijn verpakt in een doosje met daarin polyamide/aluminium/pvc - aluminium doordrukstrips met scheurrand voor een enkele dosis (in totaal 28 tabletten).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_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
dpos_belux@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

PREVYMIS 240 mg concentraat voor oplossing voor infusie

PREVYMIS 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie

letermovir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PREVYMIS en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit medicijn toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PREVYMIS en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

PREVYMIS is een antiviraal medicijn op medisch voorschrift dat de werkzame stof letermovir bevat.

PREVYMIS is een medicijn voor volwassenen die kort geleden een stamceltransplantatie (beenmergtransplantatie) of een niertransplantatie hebben ondergaan. Het medicijn voorkomt dat u ziek wordt door CMV (het 'cytomegalovirus').

CMV is een virus. Bij de meeste mensen richt CMV geen schade aan. Als u weinig afweer heeft nadat u een stamceltransplantatie of een niertransplantatie heeft gehad, kunt u sneller ziek worden door CMV.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt een van de volgende medicijnen:
 - pimozide - gebruikt bij het syndroom van Gilles de la Tourette
 - ergotalkaloïden (zoals ergotamine en dihydro-ergotamine) - gebruikt bij migraine.
- U gebruikt het volgende kruidenproduct:
 - sint janskruid (*Hypericum perforatum*)

U mag PREVYMIS niet toegediend krijgen als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Weet u het niet zeker? Overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u PREVYMIS krijgt toegediend.

Als u dit medicijn met ciclosporine gebruikt, mag u de volgende medicijnen niet gebruiken:

- dabigatran – gebruikt bij bloedstolsels
- atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pitavastatine – gebruikt bij een hoog cholesterolgehalte

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Als u ook een medicijn gebruikt tegen een hoog cholesterolgehalte (zie de lijst met medicijnen in de rubriek ‘Gebruikt u nog andere medicijnen?’ hieronder), dan moet u direct contact opnemen met uw arts als u onverklaarbare spierpijnen of andere pijnen heeft. Dit is vooral als u zich niet goed voelt of als u koorts heeft. Uw medicijn of uw dosis moet misschien veranderd worden. Zie de bijsluiters van uw andere medicijn voor meer informatie.

U moet misschien aanvullend bloedonderzoek doen om de volgende medicijnen te controleren:

- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- voriconazol

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

PREVYMIS is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit is omdat PREVYMIS niet is onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast PREVYMIS nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere medicijnen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. PREVYMIS kan namelijk invloed hebben op de werking van andere medicijnen en andere medicijnen kunnen de werking van PREVYMIS beïnvloeden. Uw arts of apotheker zal u vertellen of het veilig is PREVYMIS met andere medicijnen te gebruiken.

Er zijn bepaalde medicijnen die u **niet mag gebruiken** in combinatie met PREVYMIS (zie de lijst onder ‘Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?’).

Er zijn nog een aantal medicijnen die u **niet mag gebruiken** in combinatie met PREVYMIS en ciclosporine (zie de lijst onder ‘Als u dit middel met ciclosporine gebruikt, mag u de volgende medicijnen niet gebruiken:’).

Vertel het uw arts ook als u een van de volgende medicijnen gebruikt. De reden hiervoor is dat uw arts u misschien andere medicijnen moet geven of de dosis van uw medicijnen moet veranderen:

- alfentanil - bij ernstige pijn
- fentanyl - bij ernstige pijn
- kinidine – bij hartritmestoornissen
- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus - gebruikt om afstoting van een transplantaat te voorkomen
- voriconazol - bij schimmelinfecties
- statines, zoals atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine, pravastatine, pitavastatine - bij een hoog cholesterolgehalte
- glyburide, repaglinide - bij een hoog bloedsuikergehalte
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne - bij insulten of toevallen (aanvallen van epilepsie. Epilepsie is een ziekte van uw hersenen)
- dabigatran, warfarine - gebruikt om het bloed dunner te maken of bij bloedstolsels
- midazolam - gebruikt als kalmerend middel
- amiodaron - gebruikt om een onregelmatige hartslag te verbeteren
- via de mond ingenomen anticonceptieve steroïden (‘de pil’) – gebruikt als voorbehoedsmiddel
- omeprazol, pantoprazol – bij maagzweren en andere maagproblemen
- nafcilline – gebruikt bij bacteriële infecties
- rifabutine, rifampicine – gebruikt bij een speciaal soort bacteriële infecties (mycobacteriële infectie)
- thioridazine – gebruikt bij psychiatrische aandoeningen
- bosentan – gebruikt bij hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
- efavirenz, etravirine, nevirapine, lopinavir, ritonavir – gebruikt bij hiv (hiv is het virus waar u aids van kunt krijgen)
- modafinil – gebruikt om alert te blijven

U kunt uw arts of apotheker vragen om een lijst met medicijnen die een wisselwerking kunnen hebben met PREVYMIS.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn toegediend krijgt. PREVYMIS wordt afgeraden bij zwangerschap, omdat het niet is onderzocht tijdens zwangerschap. Het is niet bekend of PREVYMIS tijdens de zwangerschap schadelijk is voor uw baby.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding of bent u van plan borstvoeding te gaan geven? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn toegediend krijgt. Het wordt afgeraden om borstvoeding te geven tijdens het gebruik van PREVYMIS, omdat niet bekend is of PREVYMIS in de borstvoeding terechtkomt en zal worden doorgegeven aan uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

PREVYMIS kan een klein effect hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' hieronder). Sommige patiënten worden erg moe of krijgen een draaiërig gevoel (vertigo) tijdens het gebruik van PREVYMIS. Als u hier last van heeft, rijd dan niet of gebruik geen machines totdat het effect is uitgewerkt.

PREVYMIS bevat natrium

PREVYMIS bevat natrium. Als u een natriumarm dieet volgt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn toegediend krijgt.

Elk 240 mg-flesje bevat 23 mg natrium (belangrijkste bestanddeel van keukenzout). Dit komt overeen met 1,15 % van de aanbevolen maximale dagelijkse dosis natrium voor volwassenen.

Elk 480 mg-flesje bevat 46 mg natrium (belangrijkste bestanddeel van keukenzout). Dit komt overeen met 2,30 % van de aanbevolen maximale dagelijkse dosis natrium voor volwassenen.

PREVYMIS bevat cyclodextrine

Elke 240 mg-dosis (12 ml-flesje) van dit medicijn bevat 1800 mg cyclodextrine.

Elke 480 mg-dosis (24 ml-flesje) van dit medicijn bevat 3600 mg cyclodextrine.

Als u een nierziekte heeft, neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn toegediend krijgt.

3. Hoe krijgt u dit medicijn toegediend?

De aanbevolen dosering van PREVYMIS is eenmaal daags 480 mg. Gebruikt u ook ciclosporine? De dosis van PREVYMIS wordt door uw arts verlaagd naar eenmaal daags 240 mg.

U krijgt PREVYMIS toegediend als een (druppel)infuus in een ader en dat duurt ongeveer 1 uur.

U krijgt PREVYMIS een keer per dag.

Heeft u te veel van dit medicijn toegediend gekregen?

Als u denkt dat u te veel PREVYMIS toegediend heeft gekregen, moet u dit direct aan uw arts vertellen.

Heeft u een afspraak om PREVYMIS toegediend te krijgen gemist?

Het is heel belangrijk dat u geen doses PREVYMIS mist of overslaat.

- Als u uw afspraak om PREVYMIS toegediend te krijgen heeft gemist, moet u direct uw arts bellen om een nieuwe afspraak in te plannen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- diarree
- misselijk gevoel (misselijkheid)
- overgeven (braken)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- allergische reactie (overgevoeligheid) - de verschijnselen kunnen bestaan uit piepende ademhaling, moeilijk ademen, uitslag of netelroos (galbulten), jeuk en zwelling
- verlies van eetlust
- veranderingen in de smaak
- hoofdpijn
- draaiërig gevoel
- maagpijn
- abnormale uitslag van laboratorium-testen die onderzoeken hoe uw lever werkt (u heeft meer leverenzymen in uw bloed)
- spierspasmen (een spier beweegt zonder dat u dat wilt. Dit kan pijn doen)
- hoog creatininegehalte in het bloed, aangetoond in bloedtesten
- erg vermoeid gevoel
- zwelling van handen of voeten

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het flesje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 48 uur bij 25 °C en gedurende 48 uur bij 2 tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen worden gebruikt. Als het niet meteen wordt gebruikt, zijn de in-use-bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit is normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, behalve als de verdunning onder gecontroleerde en goedgekeurde steriele omstandigheden is gedaan.

Gooi overgebleven infusievloeistof weg.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

De werkzame stof in dit medicijn is letermovir. Elk flesje bevat 240 mg of 480 mg letermovir. Elke ml concentraat bevat 20 mg.

De andere stoffen in dit medicijn zijn: hydroxypropylbetadex (cyclodextrine), natriumchloride, natriumhydroxide (E524) en water voor injecties. Zie rubriek 2 'PREVYMIS bevat natrium' en 'PREVYMIS bevat cyclodextrine'.

Hoe ziet PREVYMIS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

PREVYMIS 240 mg en 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere, kleurloze oplossing en kan een paar kleine doorzichtige of witte deeltjes bevatten. Deze deeltjes hebben te maken met het product.

Het 240 mg en 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie zijn verpakt in doorzichtige glazen flesjes. Elk flesje is verpakt in een doosje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpcoc_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
dpcoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpcoc_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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Toedieningsinstructies voor PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie

De flacons met PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte oplossing weg.

Toediening met een steriele 0,2 of 0,22 micron PES in-line filter

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie kan enkele productgerelateerde kleine doorzichtige of witte deeltjes bevatten. Voor toediening van PREVYMIS verdunde oplossing moet altijd een steriele 0,2 micron of 0,22 micron PES in-line filter gebruikt worden, ongeacht of deze productgerelateerde deeltjes zichtbaar zijn in de flacon of verdunde oplossing.

Bereiding

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan de intraveneuze toediening worden verdund. De instructies voor de bereiding en toediening zijn voor beide doses hetzelfde.

- Inspecteer de inhoud van de flacon voorafgaand aan de verdunning op verkleuring en deeltjes. PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze oplossing en kan enkele productgerelateerde kleine doorzichtige of witte deeltjes bevatten.
- Gebruik de flacon niet als de oplossing troebel is, verkleurd is of andere stoffen bevat dan enkele doorzichtige of witte deeltjes.
- Gebruik PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie niet met infuuszakken en infusiesetmaterialen die polyurethaan of de weekmaker diethylhexylftalaat (DEHP) bevatten. Materialen die ftalaatvrij zijn, zijn ook DEHP-vrij.
- Schud de flacon PREVYMIS niet.
- Voeg een flacon met een enkele dosis (12 ml (240 mg dosis) of 24 ml (480 mg dosis)) PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie toe aan een voorgevulde infuuszak van 250 ml met daarin ofwel 0,9 % natriumchloride ofwel 5 % dextrose. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren. Niet schudden.
- Na verdunning is de oplossing PREVYMIS helder en varieert de kleur van kleurloos tot geel. Kleurvariaties binnen dit bereik tasten de kwaliteit van het product niet aan. De verdunde oplossing moet voordat deze wordt toegediend, visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Gooi de verdunde oplossing weg als deze troebel is, verkleurd is of andere stoffen bevat dan enkele kleine doorzichtige of witte deeltjes. Als een flacon wordt toegevoegd aan een infuuszak met 250 ml oplossing, zijn de uiteindelijke waarden voor de concentratie van letermovir 0,9 mg/ml (voor de dosis van 240 mg) en 1,8 mg/ml (voor de dosis van 480 mg).

Toediening

- De verdunde oplossing moet worden toegediend met een steriele 0,2 micron of 0,22 micron PES in-line filter.
- Dien de verdunde oplossing niet toe met een andere filter dan een steriele 0,2 micron of 0,22 micron PES in-line filter.
- Dien het geneesmiddel uitsluitend als intraveneuze infusie toe. Dien het niet toe als een intraveneuze injectie of bolus.
- Dien PREVYMIS na verdunning toe met behulp van een intraveneus infuus via een perifeer of centraal veneuze katheter gedurende een totale infusietijd van ongeveer 60 minuten. Dien de volledige inhoud van de infuuszak toe.

Verenigbare intraveneuze oplossingen en andere geneesmiddelen

- PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie is verenigbaar met 0,9 % natriumchloride- en 5 % dextrose-oplossingen.
- De verenigbare geneesmiddelen staan hieronder vermeld.
- Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan de hieronder vermelde middelen.
- PREVYMIS mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen en andere verdunde combinaties via dezelfde intraveneuze lijn (of canule) worden toegediend, behalve met de hieronder vermelde geneesmiddelen.

Lijst met verenigbare geneesmiddelen wanneer PREVYMIS en de geneesmiddelen* worden bereid in 0,9 % natriumchloride

- | | |
|---------------------------------------|--------------------|
| • Ampicillinenatrium | • Fluconazol |
| • Ampicillinenatrium/sulbactamnatrium | • Humaan insuline |
| • Antithymocytenglobuline | • Magnesiumsulfaat |
| • Caspofungine | • Methotrexaat |
| • Daptomycine | • Micafungine |
| • Fentanylcitraat | |

* Raadpleeg de productinformatie voor een bevestiging van de verenigbaarheid van gelijktijdige toediening.

Lijst met verenigbare geneesmiddelen wanneer PREVYMIS en de geneesmiddelen* worden bereid in 5 % dextrose

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| • Amfotericine B (lipidencomplex) † | • Hydrocortisonnatriumsuccinaat |
| • Anidulafungine | • Morfinesulfaat |
| • Cefazolinatrium | • Noradrenalinebitartraat |
| • Ceftaroline | • Pantoprazolnatrium |
| • Ceftriaxonatrium | • Kaliumchloride |
| • Doripenem | • Kaliumfosfaat |
| • Famotidine | • Tacrolimus |
| • Foliumzuur | • Telavancine |
| • Ganciclovirnatrium | • Tigecycline |

* Raadpleeg de productinformatie voor een bevestiging van de verenigbaarheid van gelijktijdige toediening.

† Amfotericine B (lipidencomplex) is verenigbaar met PREVYMIS. Amfotericine B (in liposomen) is echter onverenigbaar (zie rubriek 6.2).

Verenigbare infuuszak- en infusiesetmaterialen

PREVYMIS is verenigbaar met de volgende infuuszakken en infusiesetmaterialen. Infuuszakken en infusiesetmaterialen die hieronder niet staan vermeld, mogen niet worden gebruikt.

Infuuszakmaterialen

Polyvinylchloride (PVC), ethyleenvinylacetaat (EVA) en polyolefine (polypropyleen en polyethyleen)

Infusiesetmaterialen

PVC, polyethyleen (PE), polybutadieen (PBD), siliconenrubber (SR), styreen-butadieen copolymeer (SBC), styreen-butadieen-styreen copolymeer (SBS), polystyreen (PS)

Weekmakers

Tris(2-ethylhexyl)trimellitaat (TOTM), butylbenzylftalaat (BBP)

Katheters

Radiopaak polyurethaan

Onverenigbare geneesmiddelen

PREVYMIS concentraat voor oplossing voor infusie is fysisch onverenigbaar met amiodaronhydrochloride, amfotericine B (in liposomen), aztreonam, cefepimehydrochloride,

ciprofloxacin, ciclosporine, diltiazemhydrochloride, filgrastim, gentamicinesulfaat, levofloxacin, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, mycofenolaatmofetilhydrochloride, ondansetron, palonosetron.

Onverenigbare infuuszak- en infusiesetmaterialen

PREVYMIS is onverenigbaar met diethylhexylftalaat (DEHP)-weekmakers en slangen voor intraveneuze toediening die polyurethaan bevatten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.