

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PREVYMIS 240 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de letermovir.

PREVYMIS 480 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 480 mg de letermovir.

Excipientes com efeito conhecido

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

PREVYMIS 240 mg comprimidos revestidos por película

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

PREVYMIS 480 mg comprimidos revestidos por película

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

PREVYMIS é indicado na profilaxia da doença por CMV em adultos CMV-negativos que tenham recebido um transplante renal de um dador CMV-positivo [D+/R-].

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

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

TCEH

PREVYMIS deve ser iniciado após TCEH. PREVYMIS pode ser iniciado no dia do transplante e o mais tardar até 28 dias pós-TCEH. PREVYMIS pode ser iniciado antes ou depois do enxerto. A profilaxia com PREVYMIS deve continuar durante 100 dias pós-TCEH.

A profilaxia prolongada com PREVYMIS, por mais de 100 dias pós-TCEH, pode ser benéfica em alguns doentes com risco elevado de reativação tardia do CMV (ver secção 5.1). A segurança e eficácia da utilização de PREVYMIS durante períodos superiores a 200 dias não foram estudadas em ensaios clínicos.

Transplante renal

PREVYMIS deve ser iniciado no dia do transplante e o mais tardar até 7 dias pós-transplante renal e deve ser continuado durante 200 dias pós-transplante.

Ajuste de dose

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

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

Dose em falta

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso hepático

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

Compromisso hepático e renal combinado

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

Compromisso renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Para uso por via oral.

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

4.3 Contraindicações

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

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

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

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

Quando letermovir é associado à ciclosporina:

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização do ADN CMV em recetores de TCEH

Num ensaio de Fase 3 (P001), a segurança e eficácia de letermovir foram estabelecidas em doentes com TCEH com resultado negativo no teste de ADN CMV antes de iniciar a profilaxia. O ADN CMV foi monitorizado todas as semanas até à Semana 14 pós-transplante e a cada duas semanas a partir daí até à Semana 24. Nos casos em que a quantidade do ADN CMV no sangue era clinicamente significativa ou de doença por CMV, a profilaxia com letermovir foi suspensa e foi iniciada terapêutica ou tratamento preemptivo (TPE) convencional. Nos doentes para os quais a profilaxia com letermovir foi iniciada e o teste de ADN CMV de base deu posteriormente positivo, pôde ser continuada a profilaxia se não tivessem sido cumpridos os critérios para TPE (ver secção 5.1).

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

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

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

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

Interações medicamentosas

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

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

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

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

Excipientes

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Efeito de outros medicamentos no letermovir

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

Indutores de enzimas metabolizadoras e transportadores de medicamentos

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

- Exemplos de indutores potentes incluem rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hipericão (*Hypericum perforatum*), rifabutina e fenobarbital.

- Exemplos de indutores moderados incluem tioridazina, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz e etravirina.

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

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

Inibidores do OATP1B1 ou 3

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

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

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

Inibidores da gp-P/BCRP

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

Efeito de letermovir noutros medicamentos

Medicamentos eliminados maioritariamente por metabolismo ou influenciados por transporte ativo

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

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

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

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A

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

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

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

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

Medicamentos transportados pelo OATP1B1/3

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

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

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 e/ou CYP2C19

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

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

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C8

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

O efeito real *in vivo* não é conhecido.

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

Medicamentos transportados pela gp-P no intestino

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

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

O letermovir é em geral um indutor *in vivo* mas também se observou que inibe o CYP2B6, UGT1A1, BCRP e OATP2B1 *in vitro*. O efeito real *in vivo* não é conhecido. Assim sendo, as concentrações plasmáticas de medicamentos que são substrato destas enzimas ou transportadores podem aumentar ou

diminuir quando administrados concomitantemente com letermovir. Pode ser recomendada monitorização adicional; consultar a informação de prescrição dos medicamentos em questão.

- Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 incluem bupropiom.
- Exemplos de medicamentos metabolizados pelo UGT1A1 são o raltegravir e dolutegravir.
- Exemplos de medicamentos transportados pelo BCRP incluem rosuvastatina e sulfasalazina.
- Um exemplo de um medicamento transportado pelo OATP2B1 é o celiprolol.

Medicamentos transportados pelo transportador renal OAT3

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

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

Informação geral

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

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

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

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

Medicamento concomitante	Efeito na concentração[†] Razão média (intervalo de confiança 90%) para AUC, C_{max} (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
Antibióticos		
nafcilina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)	Nafcilina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e nafcilina não é recomendada.

Medicamento concomitante	Efeito na concentração[†] Razão média (intervalo de confiança 90%) para AUC, C_{max} (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
Antifúngicos		
fluconazol (400 mg dose única)/letermovir (480 mg dose única)	↔ 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) Interação no estado estacionário não estudada. Esperado: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Não é necessário ajuste posológico.
itraconazol (200 mg uma vez por dia PO)/letermovir (480 mg uma vez por dia PO)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Não é necessário ajuste posológico.
posaconazol [‡] (300 mg dose única)/letermovir (480 mg por dia)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Não é necessário ajuste posológico.
voriconazol [‡] (200 mg duas vezes por dia)/ letermovir (480 mg por dia)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indução do CYP2C9/19)	Se for necessária a administração concomitante, é recomendada TDM do voriconazol nas 2 primeiras semanas após iniciar e após terminar letermovir, bem como após alterar a via de administração de letermovir ou do imunossupressor.
Antimicobacterianos		
rifabutina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)	Rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e rifabutina não é recomendada.
rifampicina		
(600 mg dose única PO)/ letermovir (480 mg dose única PO)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inibição da OATP1B1/3 e/ou gp-P)	Doses múltiplas de rifampicina diminuem as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e rifampicina não é recomendada.
(600 mg dose única intravenosa)/ letermovir (480 mg dose única 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) (inibição da OATP1B1/3 e/ou gp-P)	

Medicamento concomitante	Efeito na concentração[†] Razão média (intervalo de confiança 90%) para AUC, C_{max} (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
(600 mg dose única PO)/ letermovir (480 mg uma vez por dia 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) (Adição de inibição de OATP1B1/3 e/ou gp-P e indução de gp-P/UGT)	
(600 mg uma vez por dia PO (24 horas após rifampicina)) [§] / letermovir (480 mg uma vez por dia 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) (indução da gp-P/UGT)	
Antipsicóticos		
tioridazina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)	Tioridazina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e tioridazina não é recomendada.
Antagonistas da endotelina		
bosentano	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)	Bosentano pode diminuir as concentrações plasmáticas do letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e bosentano não é recomendada.
Antivirais		
aciclovir [‡] (400 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Não é necessário ajuste posológico.
valaciclovir	Interação não estudada. Esperado: ↔ valaciclovir	Não é necessário ajuste posológico.
Produtos à base de plantas		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)	Hipericão pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e hipericão é contraindicada.
Medicamentos VIH		
efavirenz	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT) ↑ ou ↓ efavirenz (inibição ou indução do CYP2B6)	Efavirenz pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e efavirenz não é recomendada.

Medicamento concomitante	Efeito na concentração[†] Razão média (intervalo de confiança 90%) para AUC, C_{max} (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
etravirina, nevirapina, ritonavir, lopinavir	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)	Estes antivirais podem diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS com estes antivirais não é recomendada.
Inibidores da HMG-CoA redutase		
atorvastatina [‡] (20 mg dose única)/ lettermovir (480 mg por dia)	↑ atorvastatina AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (inibição do CYP3A, OATP1B1/3)	Devem ser cuidadosamente monitorizadas as reações adversas associadas a estatinas tais como miopatia. A dose de atorvastatina não deve exceder os 20 mg por dia quando administrado concomitantemente com PREVYMIS [#] . Ainda que não tenha sido estudado, é esperado que a magnitude no aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina seja maior quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina do que quando administrado isoladamente. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a atorvastatina é contraindicada.
sinvastatina, pitavastatina, rosuvastatina	Interação não estudada Esperado: ↑ inibidores da HMG-CoA redutase (inibição do CYP3A, OATP1B1/3)	Lettermovir pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas destas estatinas. Não é recomendada a utilização concomitante com PREVYMIS isoladamente. Quando PREVYMIS é administrado com ciclosporina, a utilização destas estatinas é contraindicada.
fluvastatina, pravastatina	Interação não estudada. Esperado: ↑ inibidores da HMG-CoA redutase (inibição do BCRP e/ou OATP1B1/3)	Lettermovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de estatinas. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com estas estatinas, pode ser necessário a redução da dose da estatina [#] . Devem ser cuidadosamente monitorizadas as reações adversas associadas a estatinas tais como miopatia. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, pravastatina não é recomendada, enquanto que para fluvastatina pode ser necessária redução da dose [#] . Devem ser cuidadosamente monitorizadas reações adversas associadas com estatinas, tais como miopatia.

Medicamento concomitante	Efeito na concentração[†] Razão média (intervalo de confiança 90%) para AUC, C_{max} (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
Imunossupressores		
ciclosporina (50 mg dose única)/ letermovir (240 mg por dia)	↑ ciclosporina AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inibição do CYP3A)	Se PREVYMIS for administrado concomitantemente com ciclosporina, a dose de PREVYMIS deve ser reduzida para 240 mg uma vez por dia (ver secções 4.2 e 5.1). Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de ciclosporina no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de ciclosporina deve ser ajustada#.
ciclosporina (200 mg dose única)/ letermovir (240 mg por dia)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inibição do OATP1B1/3)	
micofenolato de mofetil (1 g dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↔ ácido micofenólico AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Não é necessário ajuste posológico.
sirolímus [‡] (2 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ sirolímus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inibição do CYP3A) Interação não estudada. Esperado: ↔ letermovir	Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de sirolímus no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de sirolímus deve ser ajustada#. É recomendada a monitorização frequente das concentrações de sirolímus ao iniciar e descontinuar a administração concomitante de ciclosporina com PREVYMIS. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, consultar também a informação de prescrição de sirolímus para recomendações específicas de dosagem na utilização de sirolímus com ciclosporina. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a magnitude do aumento das concentrações de sirolímus pode ser superior do que com PREVYMIS isoladamente.
tacrolímus (5 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ tacrolímus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inibição de CYP3A)	Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de tacrolímus no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de tacrolímus deve ser ajustada#.
tacrolímus (5 mg dose única)/ letermovir (80 mg duas vezes por dia)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	

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

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

Desconhece-se se letermovir é excretado no leite humano.

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

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança de PREVYMIS foi baseada em três ensaios clínicos de Fase 3.

TCEH

No P001, 565 recetores de TCEH receberam PREVYMIS ou placebo até à Semana 14 pós-transplante e foram seguidos para avaliação da segurança até à Semana 24 pós-transplante (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentemente notificadas, que ocorreram em pelo menos 1% dos indivíduos no grupo de PREVYMIS e com uma frequência superior ao grupo do placebo foram: náuseas (7,2%), diarreia (2,4%) e vômitos (1,9%). As reações adversas mais frequentemente notificadas que levaram à descontinuação de PREVYMIS foram: náuseas (1,6%), vômitos (0,8%) e dor abdominal (0,5%).

No P040, 218 recetores de TCEH receberam PREVYMIS ou placebo desde a Semana 14 (~100 dias) até à Semana 28 (~200 dias) pós-TCEH e foram seguidos para avaliação da segurança até à Semana 48 pós-TCEH (ver secção 5.1). As reações adversas notificadas foram consistentes com o perfil de segurança de PREVYMIS descrito no estudo P001.

Transplante renal

No P002, 292 recetores de transplante renal receberam PREVYMIS até à Semana 28 (~200 dias) pós-transplante (ver secção 5.1).

Lista tabular de reações adversas

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

Tabela 2: Reações adversas identificadas com PREVYMIS

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	hipersensibilidade
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Pouco frequentes	apetite diminuído
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	

Pouco frequentes	disgeusia, cefaleia
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	náuseas, diarreia, vômitos
Pouco frequentes	dor abdominal
<i>Afecções hepatobiliares</i>	
Pouco frequentes	alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	espasmos musculares
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	creatininemia aumentada
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Pouco frequentes	fadiga, edema periférico

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Atividade antiviral

O valor EC₅₀ mediano de letermovir contra vários isolados clínicos de CMV num modelo de infeção de cultura celular foi 2,1 nm (intervalo de 0,7 nm a 6,1 nm, n=74).

Resistência viral

Em cultura de células

Os genes de CMV UL51, UL56 e UL89 codificam subunidades da terminase do ADN do CMV. Têm sido confirmadas em cultura celular mutações de CMV com sensibilidade reduzida ao letermovir. Os

valores de EC₅₀ para mutações de CMV recombinante que expressam o mapa de substituições para pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) e pUL89 (N320H, D344E) foram 1,6 a <10 vezes superiores aos dos vírus referência *wild-type*; é pouco provável que estas substituições sejam clinicamente relevantes. Os valores de EC₅₀ para mutações de CMV recombinante que expressam a substituição A95V de pUL51 ou as substituições N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S e R369T de pUL56 foram 10 a 9300 vezes superiores aos dos vírus referência *wild-type*; algumas destas substituições foram observadas em doentes que experienciaram falência da profilaxia em ensaios clínicos (ver abaixo).

Em ensaios clínicos

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

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

Num ensaio de Fase 3 (P040), foi efetuada a análise da sequência de ADN de todas as regiões codificadas UL51, UL56 e UL89 em amostras obtidas de 32 indivíduos (independentemente do grupo de tratamento) que experienciaram falência da profilaxia ou que descontinuaram precocemente com viremia por CMV. Não houve resistência ao letermovir associada às substituições detetadas acima do limite de ensaio validado de 5%.

Num ensaio de Fase 3 (P002), foi efetuada a análise da sequência de ADN de todas as regiões codificadas UL51, UL56 e UL89 em amostras obtidas de 52 indivíduos tratados com letermovir que experienciaram doença por CMV ou que descontinuaram precocemente com viremia por CMV. Não houve resistência ao letermovir associada às substituições detetadas acima do limite de ensaio validado de 5%.

Resistência cruzada

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

Eletrofisiologia cardíaca

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

administração de uma dose intravenosa de 960 mg, com concentrações plasmáticas aproximadamente 2 vezes superiores às da dose intravenosa de 480 mg.

Eficácia e segurança clínica

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

P001: Profilaxia até à Semana 14 (~100 dias) pós-TCEH

Para avaliar a profilaxia com letermovir na estratégia de prevenção da infeção ou doença por CMV, a eficácia de letermovir foi avaliada num ensaio de Fase 3 (P001) multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo em adultos CMV-positivos recetores [R+] de um TCEH alogénico. Os indivíduos foram aleatorizados (2:1) para receber letermovir numa dose de 480 mg uma vez por dia, ajustada a 240 mg quando administrado concomitantemente com ciclosporina, ou placebo. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação e risco (elevado vs baixo) de reativação do CMV no momento de entrada no estudo. O letermovir foi iniciado pós-TCEH (Dia 0-28 pós-TCEH) e continuado até à Semana 14 pós-TCEH. O letermovir foi administrado quer por via oral quer por via intravenosa; a dose de letermovir foi a mesma independentemente da via de administração. Os indivíduos foram monitorizados até à Semana 24 pós-TCEH para o *endpoint* de eficácia primário, com seguimento continuado até à Semana 48 pós-TCEH.

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

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

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

Endpoint de eficácia primário

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

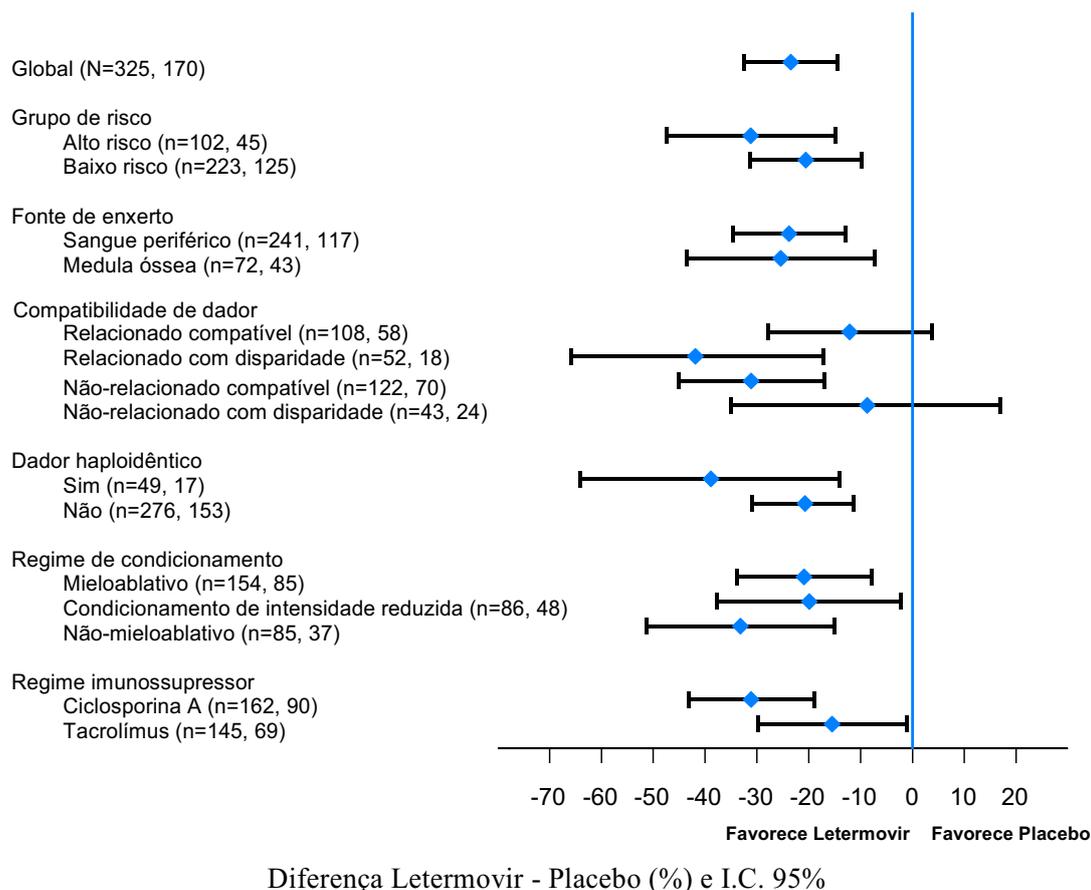
Letermovir demonstrou eficácia superior em relação ao placebo na análise do *endpoint* primário, tal como demonstrado na Tabela 3. A diferença no tratamento estimada de -23,5% foi estatisticamente significativa (valor-p unilateral <0,0001).

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

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

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

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



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

P040: Profilaxia desde a Semana 14 (~100 dias) até à Semana 28 (~200 dias) pós-TCEH

A eficácia de prolongar a profilaxia com letermovir desde a Semana 14 (~100 dias) até à Semana 28 (~200 dias) pós-TCEH em doentes com risco de doença e infeção tardia por CMV foi avaliada num ensaio de Fase 3 (P040) multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo em adultos CMV-positivos recetores [R+] de um TCEH alogénico. Os indivíduos elegíveis que completaram a profilaxia com letermovir até ~100 dias pós-TCEH foram aleatorizados (2:1) para receber letermovir ou placebo desde a Semana 14 até à Semana 28 pós-TCEH. Os indivíduos foram monitorizados até à Semana 28 pós-TCEH para o *endpoint* de eficácia primário, com seguimento continuado sem tratamento até à Semana 48 pós-TCEH.

Dos 218 indivíduos tratados, 144 indivíduos receberam letermovir e 74 receberam placebo. A idade mediana era de 55 anos (intervalo: 20 a 74 anos); 62% eram homens; 79% eram caucasianos; 11% eram asiáticos; 2% eram negros e 10% eram hispânicos ou latinos. As razões mais frequentes para transplante foram leucemia mieloide aguda (42%), leucemia linfocítica aguda (15%) e síndrome mielodisplásica (11%).

No início do estudo, todos os indivíduos tinham fatores de risco para doença ou infeção tardia por CMV, em que 64% tinham dois ou mais fatores de risco. Os fatores de risco incluíam: dador com HLA relacionado (familiar) com pelo menos uma disparidade num dos três *loci* dos genes-HLA: HLA-A, -B ou -DR; dador haploidêntico; dador não relacionado com pelo menos uma disparidade num dos quatro *loci* dos genes-HLA: HLA-A, -B, -C ou -DRB1; utilização de sangue do cordão umbilical como fonte de células estaminais; utilização de enxertos com depleção *ex vivo* de células-T;

tratamento com globulina anti-timócito, tratamento com alemtuzumab; utilização de prednisona sistêmica (ou equivalente) numa dose de ≥ 1 mg/kg de peso corporal por dia.

Endpoint de eficácia primário

O *endpoint* de eficácia primário do P040 foi a incidência de infecção por CMV clinicamente significativa até à Semana 28 pós-TCEH. A infecção por CMV clinicamente significativa foi definida como a ocorrência de doença de órgão-alvo por CMV ou o início de TPE anti-CMV tendo por base viremia documentada por CMV e a condição clínica do indivíduo. Foi utilizada a abordagem da Falência Observada (FO), em que os indivíduos que desenvolveram infecção por CMV clinicamente significativa ou descontinuaram precocemente o estudo com viremia foram contados como falências.

Letermovir demonstrou eficácia superior em relação ao placebo na análise do *endpoint* primário, tal como demonstrado na Tabela 4. A diferença no tratamento estimada de -16,1% foi estatisticamente significativa (valor-p unilateral=0,0005). A eficácia favoreceu de forma consistente o letermovir nos subgrupos tendo por base as características dos indivíduos (idade, género, raça) e os fatores de risco para doença e infecção por CMV.

Tabela 4: P040: Resultados de eficácia em recetores de TCEH com risco de doença ou infecção tardia por CMV (abordagem FO, População FAS)

Parâmetro	Letermovir (~200 dias letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dias letermovir) (N=74) n (%)
Falências*	4 (2,8)	14 (18,9)
Infecção por CMV clinicamente significativa até à Semana 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Início de TPE tendo por base viremia por CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
Doença de órgão-alvo por CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
Descontinuação do estudo com viremia por CMV antes da Semana 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Diferença no tratamento ajustada por classe (letermovir (~200 dias letermovir)-Placebo (~100 dias letermovir))[‡]		
Diferença (IC 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
Valor-p	0,0005	

* As categorias de falência são mutuamente exclusivas e com base na hierarquia das categorias na ordem apresentada.

[†] A infecção por CMV clinicamente significativa foi definida como doença de órgão-alvo por CMV (comprovada ou provável) ou o início de TPE anti-CMV tendo por base viremia documentada por CMV e a condição clínica do indivíduo.

[‡] Foram calculados ICs 95% e valor-p para as diferenças no tratamento em percentagem de resposta utilizando o método de Mantel-Haenszel ajustado por classe com a diferença ponderada pela média harmónica do tamanho da amostra por braço para cada classe (dador haploideítico sim ou não). Foi utilizado um valor-p unilateral $\leq 0,0249$ para declarar significância estatística.

Abordagem para tratar os valores em falta: Abordagem da Falência Observada (FO). Com a abordagem FO, a falência foi definida como todos os indivíduos que desenvolveram infecção por CMV clinicamente significativa ou descontinuaram precocemente o estudo com viremia por CMV desde a Semana 14 (~100 dias) até à Semana 28 (~200 dias) pós-TCEH.

N=Número de indivíduos em cada grupo de tratamento.
n (%)=Número (percentagem) de indivíduos em cada sub-categoria.

P002: Adultos CMV-negativos recetores de um transplante renal de um dador CMV-positivo [D+/R-]
Para avaliar a profilaxia com letermovir como uma estratégia preventiva para doença por CMV em recetores de transplante renal, a eficácia de letermovir foi avaliada num ensaio de Fase 3 (P002) de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo em adultos recetores de transplante renal com elevado risco [D+/R-]. Os indivíduos foram aleatorizados (1:1) para receber letermovir ou valganciclovir. O letermovir foi administrado concomitantemente com aciclovir. O valganciclovir foi administrado concomitantemente com um placebo de aciclovir. A aleatorização foi estratificada pela utilização ou não utilização de imunoterapia anti-linfocitária altamente citolítica durante a indução. O letermovir ou valganciclovir foram iniciados entre o Dia 0 e o dia 7 pós-transplante renal e continuados até à Semana 28 (~200 dias) pós-transplante. Os indivíduos foram monitorizados até à Semana 52 pós-transplante.

Dos 589 indivíduos tratados, 292 indivíduos receberam letermovir e 297 receberam valganciclovir. A idade mediana era de 51 anos (intervalo: 18 a 82 anos); 72% eram homens; 84% eram caucasianos; 2% eram asiáticos; 9% eram negros; 17% eram hispânicos ou latinos e 60% receberam um rim de um dador falecido. As razões primárias mais frequentes para transplante foram doença renal quística congénita (17%), hipertensão (16%) e diabetes/nefropatia diabética (14%).

Endpoint de eficácia primário

O *endpoint* de eficácia primário do P002 foi a incidência de doença por CMV (doença de órgão-alvo por CMV ou síndrome por CMV, confirmada por um comité de adjudicação independente) até à Semana 52 pós-transplante. Foi utilizada a abordagem FO, onde os indivíduos que descontinuaram precocemente o estudo por qualquer razão ou tinham dados em falta num ponto temporal não foram considerados falências.

Letermovir demonstrou não-inferioridade em relação ao valganciclovir na análise do *endpoint* primário, tal como apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: P002: Resultados de eficácia em recetores de transplante renal (abordagem FO, população FAS)

Parâmetro	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Doença por CMV* até à Semana 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Diferença no tratamento ajustada por classe (Letermovir-Valganciclovir) [†] Diferença (IC 95%)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* Casos de doença por CMV confirmados por um comité de adjudicação independente.

[†] Foram calculados ICs 95% para as diferenças no tratamento em percentagem de resposta utilizando o método de Mantel-Haenszel ajustado por classe com a diferença ponderada pela média harmónica do tamanho da amostra por braço para cada classe (utilização/não utilização de imunoterapia anti-linfocitária altamente citolítica durante a indução).

[‡] Baseado numa margem de não-inferioridade de 10%, letermovir é não inferior a valganciclovir. Abordagem para tratar os valores em falta: Abordagem da Falência Observada (FO). Com a abordagem FO, os indivíduos que descontinuam precocemente o estudo por qualquer razão não são considerados falências.

Nota: Indivíduos aleatorizados para o grupo de letermovir receberam aciclovir para a profilaxia do vírus herpes simplex (HSV) e vírus varicela zóster (VZV). Os indivíduos aleatorizados para o grupo

valganciclovir receberam um placebo para o aciclovir.
N=Número de indivíduos em cada grupo de tratamento.
n (%)=Número (percentagem) de indivíduos em cada sub-categoria.

A eficácia foi comparável em todos os subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, região e a utilização/não utilização de imunoterapia anti-linfocitária altamente citolítica durante a indução.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de letermovir foi caracterizada em indivíduos saudáveis, após administração oral e intravenosa. A exposição ao letermovir aumentou de uma forma superior à proporção de dose tanto com a administração oral como com a administração intravenosa. O mecanismo mais provável é a saturação/autoinibição do OATP1B1/3. A farmacocinética do letermovir foi também caracterizada após administração oral e intravenosa em recetores de TCEH (Tabela 6) e após administração oral em recetores de transplante renal (Tabela 7).

Indivíduos saudáveis

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

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

Recetores de TCEH

A AUC de letermovir foi estimada utilizando uma análise farmacocinética populacional utilizando os dados de Fase 3 do P001 (ver Tabela 6). A diferença na exposição para os vários regimes de tratamento não é clinicamente relevante; a eficácia foi consistente no intervalo de exposições observado no P001.

Tabela 6: Valores de AUC do Letermovir (ng•h/ml) em Recetores de TCEH

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

Recetores de transplante renal

A AUC de letermovir foi estimada utilizando uma análise farmacocinética populacional utilizando os dados de Fase 3 do P002 (ver Tabela 7). A eficácia foi consistente no intervalo de exposições observado no P002.

Tabela 7: Valores de AUC do Letermovir (ng•h/ml) em recetores de transplante renal

Regime de tratamento	Mediana (90% Intervalo Preditivo)*
480 mg Oral, sem ciclosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg Oral, com ciclosporina	57 700 (26 900; 135 000)

* Medianas e intervalos de previsão de 90% são baseados em simulações que utilizam o modelo de PK populacional de Fase 3 com variabilidade inter-individual.
Nota: a PK do letermovir não foi estudada após administração IV em recetores de transplante renal; contudo a AUC estimada após administração IV é semelhante à AUC prevista do modelo após administração IV nos recetores de TCEH (Tabela 6).

Absorção

Letermovir foi absorvido rapidamente com um tempo mediano de concentração plasmática máxima (T_{max}) de 1,5 a 3,0 horas e declinado de uma forma bifásica. Em recetores de TCEH, a biodisponibilidade de letermovir estimada foi de aproximadamente 35% com 480 mg de letermovir uma vez por dia administrado oralmente sem ciclosporina. A variabilidade inter-individual estimada foi de aproximadamente 37%. Nos recetores de transplante renal, a biodisponibilidade de letermovir estimada foi de aproximadamente 60% com 480 mg de letermovir oral uma vez por dia administrado sem ciclosporina.

Efeito da ciclosporina

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

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

Efeito dos alimentos

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

Distribuição

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

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

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

Excreção

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

Farmacocinética em populações especiais

Compromisso hepático

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

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

Compromisso renal

Estudo clínico numa população com compromisso renal

A AUC de letermovir não ligado foi aproximadamente 115- e 81% superior em indivíduos com compromisso renal moderado (eTFG de 31 a 56,8 ml/min/1,73m²) e grave (eTFG de 11,9 a 28,1 ml/min/1,73m²), respetivamente, comparado com indivíduos saudáveis. As alterações na exposição ao letermovir devido ao compromisso renal moderado ou grave não foram consideradas clinicamente relevantes. Os indivíduos com doença renal em fase terminal não foram estudados.

Pós-transplante renal (P002)

Com base na análise farmacocinética populacional, a AUC de letermovir foi aproximadamente 12%, 27% e 35% superior em indivíduos com compromisso renal ligeiro (ClCr superior ou igual a 60 até menos de 90 ml/min), moderado (ClCr superior ou igual a 30 até menos de 60 ml/min) e grave (ClCr superior ou igual a 15 até menos de 30 ml/min), respetivamente, em comparação com indivíduos com ClCr superior ou igual a 90 ml/min. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes.

Peso

Com base na análise farmacocinética populacional em indivíduos saudáveis, é estimado que a AUC de letermovir seja 18,7% inferior em indivíduos com peso entre 80-100 kg comparado com indivíduos com peso igual a 67 kg. Com base na análise farmacocinética populacional em recetores de transplante renal (P002), é estimado que a AUC de letermovir seja 26% inferior em indivíduos com peso superior a 80 kg comparado com indivíduos com peso inferior ou igual a 80 kg. Estas diferenças não são clinicamente relevantes.

Raça

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

Género

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

Idosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

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

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

Carcinogenese

Um estudo de 6 meses de carcinogenicidade oral em ratinhos transgênicos RasH2 (Tg.RasH2) demonstrou não existir evidência de gênese tumoral relevante em humanos até às doses mais elevadas testadas, 150 mg/kg/dia e 300 mg/kg/dia em machos e fêmeas, respetivamente.

Mutagenicidade

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

Reprodução

Fertilidade

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

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

Desenvolvimento

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmelose de sódio (E468)

Povidona (E1201)

Sílica coloidal anidra (E551)

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido

Lactose mono-hidratada

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E1518)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (apenas para os comprimidos de 480 mg) (E172)

Cera carnaúba (E903)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PREVYMIS 240 mg concentrado para solução para perfusão

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

PREVYMIS 480 mg concentrado para solução para perfusão

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

Excipientes com efeito conhecido

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

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

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

Para informação adicional ver secção 4.2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

PREVYMIS é indicado na profilaxia da doença por CMV em adultos CMV-negativos que tenham recebido um transplante renal de um dador CMV-positivo [D+/R-].

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

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

TCEH

PREVYMIS deve ser iniciado pós-TCEH. PREVYMIS pode ser iniciado no dia do transplante e o mais tardar até 28 dias pós-TCEH. PREVYMIS pode ser iniciado antes ou depois do enxerto. A profilaxia com PREVYMIS deve continuar durante 100 dias pós-TCEH.

A profilaxia prolongada com PREVYMIS, por mais de 100 dias pós-TCEH, pode ser benéfica em alguns doentes com risco elevado de reativação tardia do CMV (ver secção 5.1). A segurança e eficácia da utilização de PREVYMIS durante períodos superiores a 200 dias não foram estudadas em ensaios clínicos.

Transplante renal

PREVYMIS deve ser iniciado no dia do transplante e o mais tardar até 7 dias pós-transplante renal e deve ser continuado durante 200 dias pós-transplante.

Ajuste de dose

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

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

Dose em falta

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso hepático

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

Compromisso hepático e renal combinado

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

Compromisso renal

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Apenas para administração intravenosa.

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

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

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

Quando letermovir é associado à ciclosporina:

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização do ADN CMV em recetores de TCEH

Num ensaio de Fase 3 (P001), a segurança e eficácia de letermovir foram estabelecidas em doentes com TCEH com resultado negativo no teste de ADN CMV antes de iniciar a profilaxia. O ADN CMV

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

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

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

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

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

Interações medicamentosas

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

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

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

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

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

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

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

Excipientes

Sódio

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

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

Ciclodextrina

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Efeito de outros medicamentos no letermovir

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

Indutores de enzimas metabolizadoras e transportadores de medicamentos

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

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

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

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

Inibidores do OATP1B1 ou 3

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

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

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

Inibidores da gp-P/BCRP

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

Efeito de letermovir noutros medicamentos

Medicamentos eliminados maioritariamente por metabolismo ou influenciados por transporte ativo

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

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

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

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A

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

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

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

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

Medicamentos transportados pelo OATP1B1/3

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

- Exemplos destes medicamentos incluem inibidores da HMG-CoA redutase, fexofenadina, repaglinida e glibenclamida (ver Tabela 1). Ao comparar o regime de letermovir administrado sem ciclosporina, o efeito é mais marcado após letermovir intravenoso do que letermovir oral. A magnitude da inibição do OAT1B1/3 em medicamentos administrados concomitantemente é provavelmente maior quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina (um inibidor OAT1B1/3 potente). É preciso ter isto em consideração quando o regime de letermovir é alterado durante o tratamento com um substrato OAT1B1/3.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 e/ou CYP2C19

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

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

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

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C8

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

O efeito real *in vivo* não é conhecido.

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

Medicamentos transportados pela gp-P no intestino

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

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

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

- Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 incluem bupropiom.

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

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

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

Medicamentos transportados pelo transportador renal OAT3

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

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

Informação geral

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

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

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

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

Medicamento concomitante	Efeito na concentração[†] Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C_{max} (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
Antibióticos		
nafcilina	Interação não estudada. Esperado: ↓ letermovir (indução da gp-P/UGT)	Nafcilina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. A administração concomitante de PREVYMIS e nafcilina não é recomendada.
Antifúngicos		
fluconazol (400 mg dose única)/lettermovir (480 mg dose única)	↔ 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) Interação no estado estacionário não estudada. Esperado: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Não é necessário ajuste posológico.
itraconazol (200 mg uma vez por dia PO)/lettermovir (480 mg uma vez por dia PO)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Não é necessário ajuste posológico.

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

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

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

Medicamento concomitante	Efeito na concentração[†] Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C_{max} (mecanismo de ação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com PREVYMIS
ciclosporina (200 mg dose única)/ letermovir (240 mg por dia)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inibição do OATP1B1/3)	5.1). Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de ciclosporina no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de ciclosporina deve ser ajustada [#] .
micofenolato de mofetil (1 g dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↔ ácido micofenólico AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Não é necessário ajuste posológico.
sirolímus [‡] (2 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ sirolímus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inibição do CYP3A) Interação não estudada. Esperado: ↔ letermovir	Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de sirolímus no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de sirolímus deve ser ajustada [#] . É recomendada a monitorização frequente das concentrações de sirolímus ao iniciar e descontinuar a administração concomitante de ciclosporina com PREVYMIS. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, consultar também a informação de prescrição de sirolímus para recomendações específicas de dosagem na utilização de sirolímus com ciclosporina. Quando PREVYMIS é administrado concomitantemente com ciclosporina, a magnitude do aumento das concentrações de sirolímus pode ser superior do que com PREVYMIS isoladamente.
tacrolímus (5 mg dose única)/ letermovir (480 mg por dia)	↑ tacrolímus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inibição de CYP3A)	Devem ser monitorizadas frequentemente as concentrações de tacrolímus no sangue total, durante o tratamento, quando se altera a via de administração de PREVYMIS e ao descontinuar PREVYMIS, e a dose de tacrolímus deve ser ajustada [#] .
tacrolímus (5 mg dose única)/ letermovir (80 mg duas vezes por dia)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	

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

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

Desconhece-se se letermovir é excretado no leite humano.

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

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança de PREVYMIS foi baseada em três ensaios clínicos de Fase 3.

TCEH

No P001, 565 recetores de TCEH receberam PREVYMIS ou placebo até à Semana 14 pós-transplante e foram seguidos para avaliação da segurança até à Semana 24 pós-transplante (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentemente notificadas, que ocorreram em pelo menos 1% dos indivíduos no grupo de PREVYMIS e com uma frequência superior ao grupo do placebo foram: náuseas (7,2%), diarreia (2,4%) e vômitos (1,9%). As reações adversas mais frequentemente notificadas que levaram à descontinuação de PREVYMIS foram: náuseas (1,6%), vômitos (0,8%) e dor abdominal (0,5%).

No P040, 218 recetores de TCEH receberam PREVYMIS ou placebo desde a Semana 14 (~100 dias) até à Semana 28 (~200 dias) pós-TCEH e foram seguidos para avaliação da segurança até à Semana 48 pós-TCEH (ver secção 5.1). As reações adversas notificadas foram consistentes com o perfil de segurança de PREVYMIS descrito no estudo P001.

Transplante renal

No P002, 292 recetores de transplante renal receberam PREVYMIS até à Semana 28 (~200 dias) pós-transplante (ver secção 5.1).

Lista tabular de reações adversas

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

Tabela 2: Reações adversas identificadas com PREVYMIS

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	hipersensibilidade

<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Pouco frequentes	apetite diminuído
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Pouco frequentes	disgeusia, cefaleia
<i>Afecções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	náuseas, diarreia, vômitos
Pouco frequentes	dor abdominal
<i>Afecções hepatobiliares</i>	
Pouco frequentes	alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	espasmos musculares
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	creatininemia aumentada
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Pouco frequentes	fadiga, edema periférico

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Atividade antiviral

O valor EC₅₀ mediano de letermovir contra vários isolados clínicos de CMV num modelo de infeção de cultura celular foi 2,1 nm (intervalo de 0,7 nm a 6,1 nm, n=74).

Resistência viral

Em cultura de células

Os genes de CMV UL51, UL56 e UL89 codificam subunidades da terminase do ADN do CMV. Têm sido confirmadas em cultura celular mutações de CMV com sensibilidade reduzida ao letermovir. Os valores de EC₅₀ para mutações de CMV recombinante que expressam o mapa de substituições para pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) e pUL89 (N320H, D344E) foram 1,6 a <10 vezes superiores aos dos vírus referência *wild-type*; é pouco provável que estas substituições sejam clinicamente relevantes. Os valores de EC₅₀ para mutações de CMV recombinante que expressam a substituição A95V de pUL51 ou as substituições N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S e R369T de pUL56 foram 10 a 9300 vezes superiores aos dos vírus referência *wild-type*; algumas destas substituições foram observadas em doentes que experienciaram falência da profilaxia em ensaios clínicos (ver abaixo).

Em ensaios clínicos

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

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

Num ensaio de Fase 3 (P040), foi efetuada a análise da sequência de ADN de todas as regiões codificadas UL51, UL56 e UL89 em amostras obtidas de 32 indivíduos (independentemente do grupo de tratamento) que experienciaram falência da profilaxia ou que descontinuaram precocemente com viremia por CMV. Não houve resistência ao letermovir associada às substituições detetadas acima do limite de ensaio validado de 5%.

Num ensaio de Fase 3 (P002), foi efetuada a análise da sequência de ADN de todas as regiões codificadas UL51, UL56 e UL89 em amostras obtidas de 52 indivíduos tratados com letermovir que experienciaram doença por CMV ou que descontinuaram precocemente com viremia por CMV. Não houve resistência ao letermovir associada às substituições detetadas acima do limite de ensaio validado de 5%.

Resistência cruzada

A resistência cruzada não é provável em medicamentos com diferentes mecanismos de ação.

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

Eletrofisiologia cardíaca

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

Eficácia e segurança clínica

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

P001: Profilaxia até à Semana 14 (~100 dias) pós-TCEH

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

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

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

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

Endpoint de eficácia primário

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

Semana 24 pós-TCEH ou um resultado em falta na Semana 24 pós-TCEH foram contados como falências.

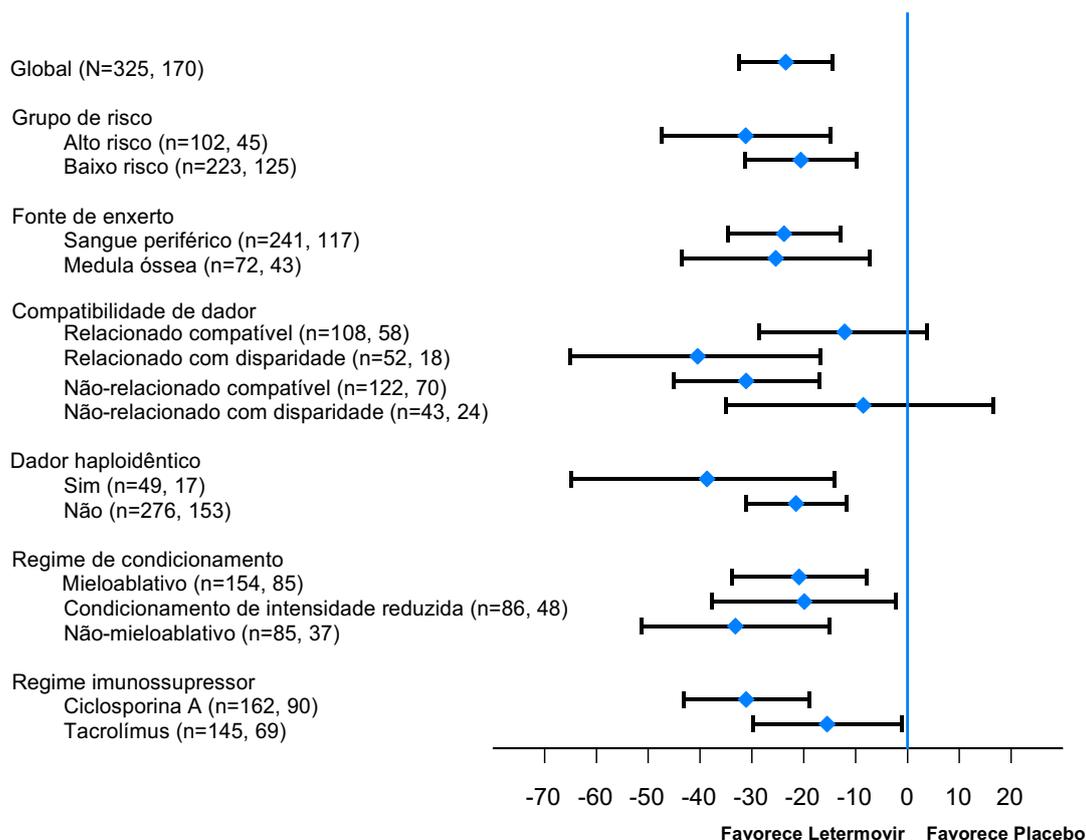
Letermovir demonstrou eficácia superior em relação ao placebo na análise do *endpoint* primário, tal como demonstrado na Tabela 3. A diferença no tratamento estimada de -23,5% foi estatisticamente significativa (valor-p unilateral <0,0001).

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

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

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

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



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

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

P040: Profilaxia desde a Semana 14 (~100 dias) até à Semana 28 (~200 dias) pós-TCEH

A eficácia de prolongar a profilaxia com letermovir desde a Semana 14 (~100 dias) até à Semana 28 (~200 dias) pós-TCEH em doentes com risco de doença e infeção tardia por CMV foi avaliada num ensaio de Fase 3 (P040) multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo em adultos CMV-positivos recetores [R+] de um TCEH alogénico. Os indivíduos elegíveis que completaram a profilaxia com letermovir até ~100 dias pós-TCEH foram aleatorizados (2:1) para receber letermovir ou placebo desde a Semana 14 até à Semana 28 pós-TCEH. Os indivíduos foram monitorizados até à Semana 28 pós-TCEH para o *endpoint* de eficácia primário, com seguimento continuado sem tratamento até à Semana 48 pós-TCEH.

Dos 218 indivíduos tratados, 144 indivíduos receberam letermovir e 74 receberam placebo. A idade mediana era de 55 anos (intervalo: 20 a 74 anos); 62% eram homens; 79% eram caucasianos; 11% eram asiáticos; 2% eram negros e 10% eram hispânicos ou latinos. As razões mais frequentes para transplante foram leucemia mieloide aguda (42%), leucemia linfocítica aguda (15%) e síndrome mielodisplásica (11%).

No início do estudo, todos os indivíduos tinham fatores de risco para doença ou infeção tardia por CMV, em que 64% tinham dois ou mais fatores de risco. Os fatores de risco incluíam: dador com HLA relacionado (familiar) com pelo menos uma disparidade num dos três *loci* dos genes-HLA: HLA-A, -B ou -DR; dador haploidêntico; dador não relacionado com pelo menos uma disparidade num dos quatro *loci* dos genes-HLA: HLA-A, -B, -C ou -DRB1; utilização de sangue do cordão umbilical como fonte de células estaminais; utilização de enxertos com depleção *ex vivo* de células-T;

tratamento com globulina anti-timócito, tratamento com alemtuzumab; utilização de prednisona sistêmica (ou equivalente) numa dose de ≥ 1 mg/kg de peso corporal por dia.

Endpoint de eficácia primário

O *endpoint* de eficácia primário do P040 foi a incidência de infecção por CMV clinicamente significativa até à Semana 28 pós-TCEH. A infecção por CMV clinicamente significativa foi definida como a ocorrência de doença de órgão-alvo por CMV ou o início de TPE anti-CMV tendo por base viremia documentada por CMV e a condição clínica do indivíduo. Foi utilizada a abordagem da Falência Observada (FO), em que os indivíduos que desenvolveram infecção por CMV clinicamente significativa ou descontinuaram precocemente o estudo com viremia foram contados como falências.

Letermovir demonstrou eficácia superior em relação ao placebo na análise do *endpoint* primário, tal como demonstrado na Tabela 4. A diferença no tratamento estimada de -16,1% foi estatisticamente significativa (valor-p unilateral=0,0005). A eficácia favoreceu de forma consistente o letermovir nos subgrupos tendo por base as características dos indivíduos (idade, género, raça) e os fatores de risco para doença e infecção por CMV.

Tabela 4: P040: Resultados de eficácia em recetores de TCEH com risco de doença ou infecção tardia por CMV (abordagem FO, População FAS)

Parâmetro	Letermovir (~200 dias letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dias letermovir) (N=74) n (%)
Falências*	4 (2,8)	14 (18,9)
Infecção por CMV clinicamente significativa até à Semana 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Início de TPE tendo por base viremia por CMV	1 (0,7)	11 (14,9)
Doença de órgão-alvo por CMV	1 (0,7)	2 (2,7)
Descontinuação do estudo com viremia por CMV antes da Semana 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Diferença no tratamento ajustada por classe (letermovir (~200 dias letermovir)-Placebo (~100 dias letermovir))[‡]		
Diferença (IC 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
Valor-p	0,0005	

* As categorias de falência são mutuamente exclusivas e com base na hierarquia das categorias na ordem apresentada.

[†] A infecção por CMV clinicamente significativa foi definida como doença de órgão-alvo por CMV (comprovada ou provável) ou o início de TPE anti-CMV tendo por base viremia documentada por CMV e a condição clínica do indivíduo.

[‡] Foram calculados ICs 95% e valor-p para as diferenças no tratamento em percentagem de resposta utilizando o método de Mantel-Haenszel ajustado por classe com a diferença ponderada pela média harmónica do tamanho da amostra por braço para cada classe (dador haploideítico sim ou não). Foi utilizado um valor-p unilateral $\leq 0,0249$ para declarar significância estatística.

Abordagem para tratar os valores em falta: Abordagem da Falência Observada (FO). Com a abordagem FO, a falência foi definida como todos os indivíduos que desenvolveram infecção por CMV clinicamente significativa ou descontinuaram precocemente o estudo com viremia por CMV desde a Semana 14 (~100 dias) até à Semana 28 (~200 dias) pós-TCEH.

N=Número de indivíduos em cada grupo de tratamento.
n (%)=Número (percentagem) de indivíduos em cada sub-categoria.

P002: Adultos CMV-negativos recetores de um transplante renal de um dador CMV-positivo [D+/R-]
Para avaliar a profilaxia com letermovir como uma estratégia preventiva para doença por CMV em recetores de transplante renal, a eficácia de letermovir foi avaliada num ensaio de Fase 3 (P002) de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo em adultos recetores de transplante renal com elevado risco [D+/R-]. Os indivíduos foram aleatorizados (1:1) para receber letermovir ou valganciclovir. O letermovir foi administrado concomitantemente com aciclovir. O valganciclovir foi administrado concomitantemente com um placebo de aciclovir. A aleatorização foi estratificada pela utilização ou não utilização de imunoterapia anti-linfocitária altamente citolítica durante a indução. O letermovir ou valganciclovir foram iniciados entre o Dia 0 e o dia 7 pós-transplante renal e continuados até à Semana 28 (~200 dias) pós-transplante. Os indivíduos foram monitorizados até à Semana 52 pós-transplante.

Dos 589 indivíduos tratados, 292 indivíduos receberam letermovir e 297 receberam valganciclovir. A idade mediana era de 51 anos (intervalo: 18 a 82 anos); 72% eram homens; 84% eram caucasianos; 2% eram asiáticos; 9% eram negros; 17% eram hispânicos ou latinos; e 60% receberam um rim de um dador falecido. As razões primárias mais frequentes para transplante foram doença renal quística congénita (17%), hipertensão (16%) e diabetes/nefropatia diabética (14%).

Endpoint de eficácia primário

O *endpoint* de eficácia primário do P002 foi a incidência de doença por CMV (doença de órgão-alvo por CMV ou síndrome por CMV, confirmada por um comité de adjudicação independente) até à Semana 52 pós-transplante. Foi utilizada a abordagem FO, onde os indivíduos que descontinuaram precocemente o estudo por qualquer razão ou tinham dados em falta num ponto temporal não foram considerados falências.

Letermovir demonstrou não-inferioridade em relação ao valganciclovir na análise do *endpoint* primário, tal como apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: P002: Resultados de eficácia em recetores de transplante renal (abordagem FO, população FAS)

Parâmetro	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Doença por CMV* até à Semana 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Diferença no tratamento ajustada por classe (Letermovir-Valganciclovir) [†] Diferença (IC 95%)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* Casos de doença por CMV confirmados por um comité de adjudicação independente.

[†] Foram calculados ICs 95% para as diferenças no tratamento em percentagem de resposta utilizando o método de Mantel-Haenszel ajustado por classe com a diferença ponderada pela média harmónica do tamanho da amostra por braço para cada classe (utilização/não utilização de imunoterapia anti-linfocitária altamente citolítica durante a indução).

[‡] Baseado numa margem de não-inferioridade de 10%, letermovir é não inferior ao valganciclovir. Abordagem para tratar os valores em falta: Abordagem da Falência Observada (FO). Com a abordagem FO, os indivíduos que descontinuam precocemente o estudo por qualquer razão não são considerados falências.

Nota: Indivíduos aleatorizados para o grupo de letermovir receberam aciclovir para a profilaxia do vírus herpes simplex (HSV) e vírus varicela zóster (VZV). Os indivíduos aleatorizados para o grupo

valganciclovir receberam um placebo para o aciclovir.
N=Número de indivíduos em cada grupo de tratamento.
n (%)=Número (percentagem) de indivíduos em cada sub-categoria.

A eficácia foi comparável em todos os subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, região e a utilização/não utilização de imunoterapia anti-linfocitária altamente citolítica durante a indução.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de letermovir foi caracterizada em indivíduos saudáveis após administração oral e intravenosa. A exposição ao letermovir aumentou de uma forma superior à proporção de dose tanto com a administração oral como com a administração intravenosa. O mecanismo mais provável é a saturação/autoinibição do OATP1B1/3. A farmacocinética do letermovir foi também caracterizada após administração oral e intravenosa em recetores de TCEH (Tabela 6) e após administração oral em recetores de transplante renal (Tabela 7).

Indivíduos saudáveis

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

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

Recetores de TCEH

A AUC de letermovir foi estimada utilizando uma análise farmacocinética populacional utilizando os dados de Fase 3 do P001 (ver Tabela 6). A diferença na exposição para os vários regimes de tratamento não é clinicamente relevante; a eficácia foi consistente no intervalo de exposições observado no P001.

Tabela 6: Valores de AUC do Letermovir (ng•h/ml) em Recetores de TCEH

Regime de tratamento	Mediana (90% Intervalo Preditivo)*
480 mg Oral, sem ciclosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenoso, sem ciclosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg Oral, com ciclosporina	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenoso, com ciclosporina	70 300 (46 200; 106 000)

* Previsões da população post-hoc a partir da análise PK populacional utilizando os dados de Fase 3.

Recetores de transplante renal

A AUC de letermovir foi estimada utilizando uma análise farmacocinética populacional utilizando os dados de Fase 3 do P002 (ver Tabela 7). A eficácia foi consistente no intervalo de exposições observado no P002.

Tabela 7: Valores de AUC do Letermovir (ng•h/ml) em recetores de transplante renal

Regime de tratamento	Mediana (90% Intervalo Preditivo)*
480 mg Oral, sem ciclosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg Oral, com ciclosporina	57 700 (26 900; 135 000)

* Medianas e intervalos de previsão de 90% são baseados em simulações que utilizam o modelo de PK populacional de Fase 3 com variabilidade inter-individual.
Nota: a PK do letermovir não foi estudada após administração IV em recetores de transplante renal; contudo a AUC estimada após administração IV é semelhante à AUC prevista do modelo após administração IV nos recetores de TCEH (Tabela 6).

Absorção

Letermovir foi absorvido rapidamente com um tempo mediano de concentração plasmática máxima (T_{max}) de 1,5 a 3,0 horas e declinado de uma forma bifásica. Em recetores de TCEH, a biodisponibilidade de letermovir estimada foi de aproximadamente 35% com 480 mg de letermovir uma vez por dia administrado oralmente sem ciclosporina. A variabilidade inter-individual estimada foi de aproximadamente 37%. Nos recetores de transplante renal, a biodisponibilidade de letermovir estimada foi de aproximadamente 60% com 480 mg de letermovir oral uma vez por dia administrado sem ciclosporina.

Efeito da ciclosporina

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

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

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

Efeito dos alimentos

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

Distribuição

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

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

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

Excreção

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

Farmacocinética em populações especiais

Compromisso hepático

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

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

Compromisso renal

Estudo clínico numa população com compromisso renal

A AUC de letermovir não ligado foi aproximadamente 115- e 81% superior em indivíduos com compromisso renal moderado (eTFG de 31,0 a 56,8 ml/min/1,73m²) e grave (eTFG de 11,9 a 28,1 ml/min/1,73m²), respetivamente, comparado com indivíduos saudáveis. As alterações na exposição ao letermovir devido ao compromisso renal moderado ou grave não foram consideradas clinicamente relevantes. Os indivíduos com doença renal em fase terminal não foram estudados.

Pós-transplante renal (P002)

Com base na análise farmacocinética populacional, a AUC de letermovir foi aproximadamente 12%, 27% e 35% superior em indivíduos com compromisso renal ligeiro (ClCr superior ou igual a 60 até menos de 90 ml/min), moderado (ClCr superior ou igual a 30 até menos de 60 ml/min) e grave (ClCr superior ou igual a 15 até menos de 30 ml/min), respetivamente, em comparação com indivíduos com ClCr superior ou igual a 90 ml/min. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes.

Peso

Com base na análise farmacocinética populacional em indivíduos saudáveis, é estimado que a AUC de letermovir seja 18,7% inferior em indivíduos com peso entre 80-100 kg comparado com indivíduos com peso igual a 67 kg. Com base na análise farmacocinética populacional em recetores de transplante renal (P002), é estimado que a AUC de letermovir seja 26% inferior em indivíduos com peso superior a 80 kg comparado com indivíduos com peso inferior ou igual a 80 kg. Estas diferenças não são clinicamente relevantes.

Raça

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

Gênero

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

Idosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

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

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

Carcinogênese

Um estudo de 6 meses de carcinogenicidade oral em ratinhos transgênicos RasH2 (Tg.RasH2) demonstrou não existir evidência de gênese tumoral relevante em humanos até às doses mais elevadas testadas, 150 mg/kg/dia e 300 mg/kg/dia em machos e fêmeas, respectivamente.

Mutagenicidade

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

Reprodução

Fertilidade

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

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

Desenvolvimento

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxilpropilbetadex (ciclodextrina)

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (E524)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Medicamentos incompatíveis

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

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

Materiais incompatíveis de sacos intravenosos e *kit* de perfusão

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

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado: 3 anos

Após primeira abertura: Utilizar imediatamente

Conservação para solução diluída

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

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

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Preparação

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

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

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

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

Não agitar o frasco para injetáveis de PREVYMIS.

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

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

Administração

Ver secção 4.2.

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

Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Materiais compatíveis de sacos intravenosos e de kit de perfusão

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

Materiais dos sacos intravenosos

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

Materiais do kit de perfusão

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

Plastificantes

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

Cateteres

Poliuretano radiopaco

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior para 240 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg comprimidos revestidos por película
letermovir

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

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de letermovir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

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

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

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

EU/1/17/1245/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

PREVYMIS 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Blister para 240 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg comprimidos
letermovir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior para 480 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 480 mg comprimidos revestidos por película
letermovir

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

Cada comprimido revestido por película contém 480 mg de letermovir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
28x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

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

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

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

EU/1/17/1245/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

PREVYMIS 480 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Blister para 480 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 480 mg comprimidos
letermovir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior para 240 mg concentrado para solução para perfusão

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg concentrado para solução para perfusão
letermovir

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

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

EU/1/17/1245/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

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

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

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

MSD

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior para 480 mg concentrado para solução para perfusão

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREVYMIS 480 mg concentrado para solução para perfusão
letermovir

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

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

EU/1/17/1245/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

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

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

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

MSD

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é PREVYMIS e para que é utilizado

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

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

CMV é um vírus. O CMV não causa danos na maioria das pessoas. Contudo, tem maior risco de ficar doente por CMV, se o seu sistema imunitário estiver debilitado após um transplante de células estaminais ou um transplante renal.

2. O que precisa de saber antes de tomar PREVYMIS

Não tome PREVYMIS se:

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

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

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

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

Advertências e precauções

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

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

- Ciclosporina, tacrolímus, sirolímus
- Voriconazol

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

PREVYMIS contém lactose

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

PREVYMIS contém sódio

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

3. Como tomar PREVYMIS

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

Que dose tomar

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

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

Como tomar

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

Se tomar mais PREVYMIS do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar PREVYMIS

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

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

Não pare de tomar PREVYMIS

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar PREVYMIS

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

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PREVYMIS

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

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

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

Revestimento

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

Qual o aspeto de PREVYMIS e conteúdo da embalagem

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

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)

Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

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

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

Folheto informativo: Informação para o doente

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é PREVYMIS e para que é utilizado

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

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

CMV é um vírus. O CMV não causa danos na maioria das pessoas. Contudo, tem maior risco de ficar doente por CMV, se o seu sistema imunitário estiver debilitado após um transplante de células estaminais ou um transplante renal.

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

Não lhe deve ser dado PREVYMIS se:

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

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

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

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

Advertências e precauções

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

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

- Ciclosporina, tacrolímus, sirolímus
- Voriconazol

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

PREVYMIS contém sódio

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

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

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

PREVYMIS contém ciclodextrina

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

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

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

3. Como lhe será dado PREVYMIS

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

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

Se lhe for dado mais PREVYMIS do que deveria

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

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

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

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PREVYMIS

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

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

Qual o aspeto de PREVYMIS e conteúdo da embalagem

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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

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

Instruções para administração de PREVYMIS concentrado para solução para perfusão

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

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

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

Preparação

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

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

Administração

- A solução diluída tem de ser administrada através de um filtro em linha estéril de polietersulfona (PES) de 0,2 micron ou 0,22 micron.
- Não administrar a solução diluída através de um outro filtro que não um filtro em linha estéril de polietersulfona (PES) de 0,2 micron ou 0,22 micron.
- Administrar apenas por perfusão intravenosa. Não administrar por injeção intravenosa rápida ou bólus.

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

Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis

- PREVYMIS concentrado para solução para perfusão é compatível com soluções de cloreto de sódio a 0,9% e dextrose a 5%.
- Os medicamentos compatíveis estão listados em baixo.
- Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na lista em baixo.
- PREVYMIS não deve ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa (ou cânula) com associações de outros medicamentos e soluções de diluição, exceto os mencionados na lista em baixo.

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

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

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

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

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

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

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

Materiais compatíveis de sacos intravenosos e de kit de perfusão

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

Materiais dos sacos intravenosos

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

Materiais do kit de perfusão

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

Plastificantes

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

Cateteres

Poliuretano radiopaco

Medicamentos incompatíveis

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

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

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

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