

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate
PREVYMIS 480 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține letermovir 240 mg.

PREVYMIS 480 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține letermovir 480 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 240 mg conține lactoză 4 mg (sub formă de lactoză monohidrat).
Fiecare comprimat filmat de 480 mg conține lactoză 6,4 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate

Comprimat oval, de culoare galbenă, cu dimensiunile de 16,5 mm x 8,5 mm, marcat cu „591” pe o față și cu logo-ul companiei pe cealaltă față.

PREVYMIS 480 mg comprimate filmate

Comprimat oval, biconvex, de culoare roz, cu dimensiunile de 21,2 mm x 10,3 mm, marcat cu „595” pe o față și cu logo-ul companiei pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

PREVYMIS este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

PREVYMIS este indicat în tratamentul profilactic al bolii induse de CMV la adulții CMV-seronegativi la care s-a efectuat un transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-].

Trebuie acordată atenție deosebită recomandărilor oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antivirale.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu PREVYMIS trebuie inițiat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoetice sau transplant de rinichi.

Doze

PREVYMIS este disponibil și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (240 mg și 480 mg).

Cele două forme farmaceutice ale PREVYMIS, comprimate filmate și concentrat pentru soluție perfuzabilă, pot fi utilizate în mod alternativ, conform deciziei medicului, fără a fi necesară ajustarea dozei.

Doza recomandată de PREVYMIS este un comprimat de 480 mg, administrat o dată pe zi.

TCSH

Tratamentul cu PREVYMIS trebuie început după TCSH. Tratamentul cu PREVYMIS poate fi inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 28 zile după TCSH. Tratamentul cu PREVYMIS poate fi inițiat înainte sau după grefare. Tratamentul profilactic cu PREVYMIS trebuie continuat pe durata a 100 zile după TCSH.

Profilaxia prelungită cu PREVYMIS mai mult de 100 zile după TCSH poate fi benefică la unii pacienți cu risc crescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV (vezi pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea administrării PREVYMIS pentru mai mult de 200 zile nu au fost studiate în studii clinice.

Transplant de rinichi

Tratamentul cu PREVYMIS trebuie început în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 7 zile după transplantul de rinichi și trebuie continuat pe durata a 200 zile după transplant.

Ajustarea dozei

În cazul în care PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină, doza de PREVYMIS trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

- Dacă administrarea ciclosporinei este inițiată după începerea tratamentului cu PREVYMIS, următoarea doză de PREVYMIS trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu PREVYMIS, doza următoare de PREVYMIS trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS.

Doze omise

Pacienții trebuie instruiți ca, în cazul omiterii unei doze de PREVYMIS, să o administreze imediat ce își amintesc. Dacă nu își amintesc până la momentul administrării următoarei doze, aceștia trebuie să renunțe la administrarea dozei omise și să urmeze schema obișnuită de administrare. Pacienții nu trebuie să utilizeze o doză dublă sau o doză mai mare decât cea recomandată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în funcție de vârstă (vezi pct. 5.1 și 5.2)

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) până la moderată (Clasa Child-Pugh B). PREVYMIS nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală

PREVYMIS nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este recomandată ajustarea dozei de PREVYMIS la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstrate la pacienții cu BRST.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea PREVYMIS la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatul trebuie înghițit întreg și poate fi luat cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă cu pimozidă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrare concomitentă cu sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

Atunci când letermovir este administrat concomitent cu ciclosporina:

Este contraindicată administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastatină (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea ADN CMV la pacienții la care s-a efectuat TCSH

În cadrul unui studiu de fază 3 (P001), siguranța și eficacitatea letermovir la pacienții la care s-a efectuat TCSH cu rezultat negativ la testarea ADN CMV au fost stabilite înainte de inițierea tratamentului profilactic. Viremia ADN CMV a fost monitorizată săptămânal până în săptămâna 14 după transplant și apoi la fiecare două săptămâni până în săptămâna 24 după transplant. În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă și s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)). La pacienții la care a fost inițiat tratamentul profilactic cu letermovir și la care testul inițial ADN CMV a fost ulterior pozitiv, tratamentul profilactic poate fi continuat atunci când criteriile PET nu sunt îndeplinite (vezi pct. 5.1).

Riscul de reacții adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacțiunilor cu alte medicamente

Utilizarea PREVYMIS concomitent cu anumite medicamente poate genera interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:

- posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
- scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatiche ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Consultați Tabelul 1 pentru măsuri de prevenire sau abordare a acestor interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, inclusiv pentru recomandări privind dozele (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Interacțiuni medicamentoase

PREVYMIS trebuie utilizat cu prudență concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil și chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă și/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după inițierea și după oprirea tratamentului cu letermovir (vezi pct. 4.5), precum și după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate (vezi pct. 4.5). Ca urmare, pentru voriconazol, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (*therapeutic drug monitoring* - TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia.

Letermovir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine (vezi pct. 4.5 și Tabelul 1).

Excipienți

PREVYMIS conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații generale cu privire la diferențele de expunere la letermovir între schemele terapeutice diferite de administrare a dozelor

- Expunerea plasmatică estimată la letermovir este diferită în funcție de schema terapeutică de administrare a dozelor utilizată (vezi tabelul de la pct. 5.2). Prin urmare, consecințele clinice ale interacțiunilor medicamentoase pentru letermovir vor depinde de schema terapeutică de administrare a dozelor de letermovir utilizată și de faptul dacă letermovir este sau nu administrat concomitent cu ciclosporină.
- Administrarea ciclosporinei concomitent cu letermovir poate determina efecte marcate sau suplimentare asupra medicamentelor administrate concomitent, comparativ cu administrarea letermovirului în monoterapie (vezi Tabelul 1).

Efectul altor medicamente asupra letermovir

In vivo, căile principale de eliminare a letermovirului sunt excreția biliară și glucuronoconjugarea. Importanța relativă a acestor căi de eliminare nu este cunoscută. Ambele căi de eliminare implică absorbția activă în hepatocit de către transportorii de captare hepatocitari OATP1B1/3. După absorbție, glucuronoconjugarea letermovirului este mediată de UGT1A1 și 3. Letermovir pare să fie supus efluxului mediat de gp-P și BCRP la nivelul ficatului și a intestinului (vezi pct. 5.2).

Inductori ai enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor sau ai transportorilor

Administrarea PREVYMIS (asociat sau nu cu ciclosporină) concomitent cu inductori moderați și puternici ai transportorilor (de exemplu gp-P) și/sau ai enzimelor (de exemplu UGT) nu este

recomandată, deoarece poate determina expunerea la concentrații subterapeutice de letermovir (vezi Tabelul 1).

-Exemplele de inductori puternici includ rifampicină, fenitoină, carbamazepină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), rifabutină și fenobarbital.

-Exemplele de inductori moderați includ tioridazină, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz și etravirină.

Administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat inițial o creștere a concentrațiilor plasmatice de letermovir (din cauza inhibării OATP1B1/3 și/sau gp-P) care nu este relevantă clinic, urmată de o scădere relevantă clinic a concentrațiilor plasmatice de letermovir (din cauza inducției gp-P/UGT) la continuarea administrării concomitente cu rifampicina (vezi Tabelul 1).

Efecte suplimentare ale altor medicamente asupra letermovirului, atunci când acesta este administrat concomitent cu ciclosporina

Inhibitori ai OATP1B1 sau 3

Administrarea PREVYMIS concomitent cu medicamente care sunt inhibitori ai proteinelor transportoare OATP1B1/3 poate să ducă la creșteri ale concentrațiilor plasmatice de letermovir. Dacă PREVYMIS este administrat concomitent cu o ciclosporină (un inhibitor potent al OATP1B1/3), doza recomandată de PREVYMIS este 240 mg, o dată pe zi (vezi Tabelul 1 și pct. 4.2 și 5.2). Se recomandă precauție în cazul în care alți inhibitori ai OATP1B1/3 sunt utilizați concomitent cu tratamentul cu letermovir administrat împreună cu ciclosporină.

-Exemplele de inhibitori ai OATP1B1 includ gemfibrozil, eritromicină, claritromicină și câțiva inhibitori de protează (atazanavir, simeprevir).

Inhibitori ai gp-P/BCRP

Rezultatele testelor *in vitro* indică faptul că letermovirul este un substrat al gp-P/BCRP. Modificările concentrațiilor plasmatice ale letermovir ca urmare a inhibării gp-P/BCRP de itraconazol nu au fost relevante clinic.

Efectul letermovir asupra altor medicamente

Medicamente eliminate în principal prin metabolizare sau influențate de transportul activ

In vivo, letermovir este în general un inductor al enzimelor și transportorilor. Cu excepția cazului în care o anumită enzimă sau un anumit transportor sunt și inhibați, poate fi anticipată apariția inducerii (vezi mai jos). Prin urmare, letermovir poate determina o scădere a expunerii plasmatice și, posibil, reducerea eficacității medicamentelor administrate concomitent, care sunt în principal eliminate prin intermediul metabolizării enzimatice sau transportului activ.

Magnitudinea efectului de inducere depinde de calea de administrare a letermovirului și de administrarea concomitentă cu ciclosporina.

Efectul complet de inducere poate să apară după 10-14 zile de tratament cu letermovir. Timpul necesar unui anumit medicament pentru a ajunge la starea de echilibru va influența, de asemenea, timpul necesar pentru a influența complet concentrațiile plasmatice.

In vitro, letermovir este un inhibitor al enzimelor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 și OAT3, la concentrații plasmatice relevante *in vivo*. *In vivo*, sunt disponibile studii care investighează efectul net asupra CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3, suplimentar enzimei CYP2C19. *In vivo*, efectul net asupra celorlalte enzime și transportori enumerați nu este cunoscut. Informații detaliate sunt prezentate mai jos.

Nu se cunoaște dacă letermovir poate influența expunerea la piperacilină/tazobactam, amfotericină B și micafungină. Interacțiunea potențială dintre letermovir și aceste medicamente nu a fost investigată. Există un risc teoretic de expunere redusă, ca urmare a inducerii, dar, în prezent, magnitudinea efectului și respectiv, relevanța clinică nu sunt cunoscute.

Medicamente metabolizate de CYP3A

In vivo, letermovir este un inhibitor moderat al CYP3A. Administrarea PREVYMIS concomitent cu midazolam (un substrat al CYP3A) administrat pe cale orală determină creșterea de 2-3 ori a concentrațiilor plasmatice de midazolam. Administrarea concomitentă a PREVYMIS poate genera creșteri relevante clinic ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și care sunt substraturi ale CYP3A (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

-Exemplele de astfel de medicamente includ anumite medicamente imunosupresoare (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus), inhibitori de HMG-CoA reductază și amiodaronă (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă cu pimozidă și alcalozi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Magnitudinea efectului de inducere a CYP3A depinde de calea de administrare a letermovirului și de administrarea concomitentă cu ciclosporina.

Din cauza inhibării dependente de timp și a inducerii simultane, este posibil ca efectul inhibitor enzimatic net să nu poată fi atins decât după 10-14 zile. Timpul necesar unui anumit medicament administrat concomitent pentru atingerea stării de echilibru va influența, de asemenea, timpul necesar atingerii concentrațiilor plasmatice care să determine efectul terapeutic maxim. Efectul inhibitor va dispărea după 10-14 zile de la terminarea tratamentului. Dacă monitorizarea este luată în considerare, aceasta este recomandată în primele 2 săptămâni după inițierea și oprirea tratamentului cu letermovir (vezi pct. 4.4), precum și după schimbarea modului de administrare a letermovir.

Medicamente transportate de către OATP1B1/3

Letermovir este un inhibitor al transportorilor OATP1B1/3. Administrarea PREVYMIS poate genera o creștere relevantă clinic a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și care sunt substraturi ale OATP1B1/3.

-Exemplele de astfel de medicamente includ inhibitori de HMG-CoA reductază, fexofenadină, repaglinidă și gliburidă (vezi Tabelul 1). Comparând schemele terapeutice de administrare a dozelor de letermovir utilizat fără ciclosporină, efectul este mai pronunțat după administrarea intravenoasă decât după administrarea orală a letermovirului.

Este posibil ca magnitudinea inhibării OATP1B1/3, cu efect asupra medicamentelor administrate concomitent, să fie mai mare atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină (un inhibitor potent al OATP1B1/3). Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul în care schema de administrare a dozelor de letermovir este modificată în timpul tratamentului concomitent cu un substrat al OATP1B1/3.

Medicamente metabolizate de CYP2C9 și/sau CYP2C19

Administrarea PREVYMIS concomitent cu voriconazol (un substrat al CYP2C19) determină scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol, indicând faptul că letermovir este un inductor al CYP2C19. Este posibil ca CYP2C9 să fie, de asemenea, indus. Letermovirul are potențialul de a reduce expunerea la substraturile CYP2C9 și/sau CYP2C19 și, posibil, să determine concentrații plasmatice mai mici decât cele terapeutice.

-Exemplele de astfel de medicamente includ warfarină, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidină, tolbutamidă (vezi Tabelul 1).

Se preconizează ca efectul să fie mai puțin pronunțat atunci când letermovir este administrat pe cale orală, fără ciclosporină, decât în cazul în care letermovir este administrat pe cale intravenoasă cu sau fără ciclosporină, sau letermovir este administrat pe cale orală concomitent cu ciclosporină. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când schema terapeutică de administrare a dozelor de letermovir este schimbată în timpul tratamentului concomitent cu un substrat CYP2C9 sau CYP2C19. De asemenea, a se vedea, mai sus, informațiile generale privind efectul inductor, referitoare la evoluția în timp a interacțiunii.

Medicamente metabolizate de CYP2C8

In vitro, letermovir inhibă CYP2C8, dar datorită potențialului său inductor poate să și inducă CYP2C8. *In vivo*, efectul net nu este cunoscut.

-Un exemplu de astfel de medicament, eliminat în principal de către CYP2C8 este reprezentat de repaglinidă (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă de repaglinidă și letermovir utilizat cu sau fără ciclosporină nu este recomandată.

Medicamente transportate de către gp-P la nivelul intestinului

Letermovir este un inductor al gp-P intestinale. Administrarea PREVYMIS poate determina scăderi semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt transportate în mod semnificativ de către gp-P la nivel intestinal, cum sunt dabigatran și sofosbuvir.

Medicamente metabolizate de către CYP2B6, UGT1A1 sau transportate de către BCRP sau OATP2B1

In vivo, letermovirul este, în general, un inductor, dar, *in vitro* s-a observat că are și efect inhibitor asupra CYP2B6, UGT1A1, BCRP și OATP2B1. *In vivo*, efectul net nu este cunoscut. Prin urmare, concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori, pot crește sau scădea atunci când sunt administrate concomitent cu letermovir. Monitorizarea suplimentară poate fi recomandată; consultați informațiile de prescriere pentru astfel de medicamente.

-Exemplele de medicamente care sunt metabolizate de către CYP2B6 includ bupropionă.

-Exemplele de medicamente care sunt metabolizate de către UGT1A1 includ raltegravir și dolutegravir.

-Exemplele de medicamente care sunt transportate de către BCRP includ rosuvastatină și sulfasalazină.

-Un exemplu de medicament transportat de către OATP2B1 este celiprolol.

Medicamente transportate de către transportorul renal OAT3

Datele *in vitro* indică faptul că letermovir este un inhibitor al OAT3; prin urmare, *in vivo*, letermovir poate fi un inhibitor al OAT3. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de către OAT3 pot fi crescute.

-Exemplele de medicamente care sunt transportate de către OAT3 includ ciprofloxacina, tenofovir, imipenem, și cilastatină.

Informații generale

În cazul în care, din cauza tratamentului cu PREVYMIS, sunt efectuate ajustări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent, dozele respective trebuie reajustate după încheierea tratamentului cu PREVYMIS. De asemenea, la schimbarea căii de administrare sau a medicamentului imunosupresor administrat concomitent poate fi necesară o ajustare a dozei.

Tabelul 1 conține o listă a interacțiunilor medicamentoase stabilite sau posibil semnificative clinic. Interacțiunile medicamentoase descrise sunt bazate pe studiile realizate cu PREVYMIS sau sunt interacțiuni medicamentoase estimate ca posibile în cazul utilizării PREVYMIS (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.1 și 5.2).

Tabelul 1: Interacțiuni și recomandări privind doza administrată în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente. Trebuie luat în considerare faptul că tabelul nu este exhaustiv, dar oferă exemple de interacțiuni relevante clinic. A se vedea, de asemenea, mai sus, textul general privind interacțiunile medicament-medicament (DDI – drug-drug interactions).*

Dacă nu este specificat altfel, studiile de interacțiune au fost efectuate cu letermovir administrat pe cale orală, fără ciclosporină. Vă rugăm să luați în considerare faptul că potențialul de interacțiune și consecințele clinice pot fi diferite atunci când letermovir este administrat oral sau intravenos, sau dacă este administrat concomitent cu ciclosporină. Recomandarea privind administrarea concomitentă trebuie reevaluată dacă este modificată calea de administrare sau este schimbat medicamentul imunosupresor administrat concomitent.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Antibiotice		
nafcilină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Nafcilina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu nafcilină.
Antifungice		
fluconazol (400 mg doză unică)/letermovir (480 mg doză unică)	↔ fluconazol ASC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovir ASC 1,11 (1,01, 1,23) C _{max} 1,06 (0,93, 1,21) Interacțiunea la starea de echilibru nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Nu este necesară ajustarea dozei.
itraconazol (200 mg administrat oral o dată pe zi)/letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↔ itraconazol ASC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir ASC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Nu este necesară ajustarea dozei.
posaconazol [‡] (300 mg doză unică)/letermovir (480 mg zilnic)	↔ posaconazol ASC 0,98 (0,82, 1,17) C _{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
voriconazol [‡] (200 mg administrat de 2 ori pe zi)/ letermovir (480 mg zilnic)	↓ voriconazol ASC 0,56 (0,51, 0,62) C _{max} 0,61 (0,53, 0,71) (inducere a CYP2C9/19)	În cazul în care este necesară administrarea concomitentă, este recomandată monitorizarea atentă (TDM) a efectului terapeutic al voriconazolului în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir , cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir sau a medicamentelor imunosupresoare utilizate concomitent.
Antimicobacteriene		
rifabutină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Rifabutina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu rifabutină.
rifampicină		Administrarea de doze repetate de rifampicină poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu rifampicină.
(600 mg doză unică administrată oral)/letermovir (480 mg doză unică administrată oral)	↔letermovir ASC 2,03 (1,84, 2,26) C _{max} 1,59 (1,46, 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59, 2,54) (inhibare a OATP1B1/3 și/sau gp-P)	
(600 mg doză unică administrată intravenos)/letermovir (480 mg doză unică administrată oral)	↔letermovir ASC 1,58 (1,38, 1,81) C _{max} 1,37 (1,16, 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65, 0,93) (inhibare a OATP1B1/3 și/sau gp-P)	
(600 mg administrat oral o dată pe zi)/letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↓ letermovir ASC 0,81 (0,67, 0,98) C _{max} 1,01 (0,79, 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11, 0,19) (Cumulare a inhibării OATP1B1/3 și/sau gp-P și a inducerii gp-P/UGT)	
(600 mg administrat oral o dată pe zi (după 24 ore de la administrarea rifampicinei)) [§] / letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↓ letermovir ASC 0,15 (0,13, 0,17) C _{max} 0,27 (0,22, 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06, 0,12) (inducere a gp-P/UGT)	

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Antipsihotice		
tioridazină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Tioridazina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu tioridazină.
Antagoniști ai endotelinei		
bosentan	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Bosentan poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu bosentan.
Antivirale		
aciclovir [‡] (400 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↔ aciclovir ASC 1,02 (0,87, 1,2) C _{max} 0,82 (0,71, 0,93)	Nu este necesară ajustarea dozei.
valaciclovir	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ valaciclovir	Nu este necesară ajustarea dozei.
Produse din plante		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Sunătoarea poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Administrarea PREVYMIS concomitent cu sunătoare este contraindicată.
Medicamente anti-HIV		
efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT) ↑ or ↓ efavirenz (inhibare sau inducere a CYP2B6)	Efavirenz poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu efavirenz.
etravirină, nevirapină, ritonavir, lopinavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Aceste medicamente antivirale pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu aceste medicamente antivirale.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Inhibitori de HMG-CoA reductază		
atorvastatină [‡] (20 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↑ atorvastatină ASC 3,29 (2,84, 3,82) C_{max} 2,17 (1,76, 2,67)</p> <p>(inhibare a CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopatia. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic în cazul administrării concomitente cu PREVYMIS[#].</p> <p>Deși nu a fost studiată, în cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, se preconizează ca mărimea creșterii concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei să fie mai mare decât în cazul administrării PREVYMIS în monoterapie.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, administrarea de atorvastatină este contraindicată.</p>
simvastatină, pitavastatină, rosuvastatină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ inhibitori de HMG-CoA reductază</p> <p>(inhibare a CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Letermovir poate determina creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestor statine. Nu este recomandată administrarea concomitentă cu PREVYMIS utilizat în monoterapie.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină nu este recomandată administrarea de statine.</p>

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
fluvastatină, pravastatină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ inhibitori de HMG-CoA reductază</p> <p>(inhibare a OATP1B1/3 și/sau BCRP)</p>	<p>Letermovir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale statinelor.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu aceste statine poate fi necesară o ajustare a dozei de statină[#]. Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopia.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, nu este recomandată administrarea pravastinei, iar pentru fluvastatină poate fi necesară o reducere a dozei. Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopia.</p>
Imunosupresoare		
ciclosporină (50 mg doză unică)/ letermovir (240 mg zilnic)	<p>↑ ciclosporină ASC 1,66 (1,51, 1,82) C_{max} 1,08 (0,97, 1,19)</p> <p>(inhibare a CYP3A)</p>	<p>În cazul în care PREVYMIS este administrat concomitent cu o ciclosporină, doza de PREVYMIS trebuie scăzută până la 240 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 și 5.1).</p>
ciclosporină (200 mg doză unică)/ letermovir (240 mg zilnic)	<p>↑ letermovir ASC 2,11 (1,97, 2,26) C_{max} 1,48 (1,33, 1,65)</p> <p>(inhibare a OATP1B1/3)</p>	<p>Concentrațiile de ciclosporină din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului și ulterior după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de ciclosporină trebuie ajustată corespunzător[#].</p>
micofenolat de mofetil (1 g doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↔ acid micofenolic ASC 1,08 (0,97, 1,20) C_{max} 0,96 (0,82, 1,12)</p> <p>↔ letermovir ASC 1,18 (1,04, 1,32) C_{max} 1,11 (0,92, 1,34)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
sirolimus [‡] (2 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01, 3,85) C_{max} 2,76 (2,48, 3,06)</p> <p>(inhibare a CYP3A)</p> <p>Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir</p>	<p>Concentrațiile de sirolimus din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului, la schimbarea căii de administrare a PREVYMIS și ulterior, după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de sirolimus trebuie ajustată corespunzător[#]. Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice de sirolimus la inițierea și întreruperea tratamentului cu ciclosporină administrată concomitent cu PREVYMIS.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină consultați, de asemenea, informațiile de prescriere ale sirolimus pentru recomandări specifice privind dozele în cazul administrării sirolimus împreună cu ciclosporină.</p> <p>Atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină, magnitudinea creșterii concentrațiilor plasmatice de sirolimus poate fi mai mare, comparativ cu administrarea PREVYMIS în monoterapie.</p>
tacrolimus (5 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↑ tacrolimus ASC 2,42 (2,04, 2,88) C_{max} 1,57 (1,32, 1,86) (inhibare a CYP3A)</p>	<p>Concentrațiile de tacrolimus din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului, la schimbarea modului de administrare a PREVYMIS și ulterior după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată corespunzător[#].</p>
tacrolimus (5 mg doză unică)/ letermovir (80 mg de 2 ori pe zi)	<p>↔ letermovir ASC 1,02 (0,97, 1,07) C_{max} 0,92 (0,84, 1)</p>	
Contraceptive cu administrare orală		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) doză unică/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↔ EE ASC 1,42 (1,32, 1,52) C_{max} 0,89 (0,83, 0,96)</p> <p>↔ LNG ASC 1,36 (1,30, 1,43) C_{max} 0,95 (0,86, 1,04)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Alte contraceptive cu administrare orală, cu efect sistemic de tip steroidian	Risc de ↓ a contraceptivelor cu efect sistemic de tip steroidian	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale contraceptivelor cu efect sistemic de tip steroidian, cu administrare orală, afectând astfel eficacitatea acestora. Pentru a asigura un efect contraceptiv adecvat, în cazul utilizării contraceptivelor orale, trebuie alese medicamente care conțin EE sau LNG.
Medicamente antidiabetice		
repaglinidă	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ sau ↓ repaglinidă (inducere a CYP2C8, inhibare a CYP2C8 și OATP1B)	Letermovir poate determina creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice de repaglinidă (efectul net nu este cunoscut). Nu este recomandată administrarea concomitentă. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, se preconizează creșterea concentrațiilor plasmatice ale repaglinidei, ca urmare a inhibării suplimentare a OATP1B de către ciclosporină. Administrarea concomitentă nu este recomandată [#] .
gliburidă	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ gliburidă (inhibare a OATP1B1/3, inhibare a CYP3A, inducere a CYP2C9)	Letermovir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de gliburidă. Se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir, cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină consultați, de asemenea, informațiile de prescriere ale gliburidei pentru recomandări specifice privind dozele.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Medicamente antiepileptice (a se vedea, de asemenea, textul general)		
carbamazepină, fenobarbital	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Carbamazepina sau fenobarbitalul pot determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital.
fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT) ↓ fenitoină (inducere a CYP2C9/19)	Fenitoina poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de letermovir. Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de fenitoină. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu fenitoină.
Medicamente anticoagulante orale		
warfarină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ warfarină (inducere a CYP2C9)	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice ale warfarinei. Raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat frecvent pe perioada în care warfarina este administrată concomitent cu tratamentul cu PREVYMIS [#] . Se recomandă monitorizarea în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir, cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir sau a medicamentului imunosupresor.
dabigatran	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ dabigatran (inducere a gp-P intestinală)	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice ale dabigatranului și poate scădea eficacitatea acestuia. Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității dabigatranului. Dabigatran este contraindicat atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Sedative		
<p>midazolam (1 mg doză unică administrată intravenos)/ letermovir (240 mg administrat oral o dată pe zi)</p> <p>midazolam (2 mg doză unică administrată oral)/ letermovir (240 mg administrat oral o dată pe zi)</p>	<p>↑ midazolam intravenos: ASC 1,47 (1,37, 1,58) C_{max} 1,05 (0,94, 1,17)</p> <p>Administrare orală: ASC 2,25 (2,04, 2,48) C_{max} 1,72 (1,55, 1,92)</p> <p>(inhibare a CYP3A)</p>	<p>În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu midazolam, trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă pentru simptomele de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam[#]. Concentrațiile plasmatiche de midazolam pot fi mai mari atunci când midazolam este administrat concomitent cu letermovir în doza clinică recomandată, comparativ cu letermovir administrat în doza studiată.</p>
Agoniști ai receptorilor opioizi		
<p>Exemple: alfentanil, fentanil</p>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ medicamente opioide metabolizate de CYP3A</p> <p>(inhibare a CYP3A)</p>	<p>Pe durata administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariția reacțiilor adverse corelate cu aceste medicamente. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei pentru medicamentele opioide metabolizate de către CYP3A[#] (vezi pct. 4.4). Monitorizarea se recomandă, de asemenea, la schimbarea căii de administrare. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină magnitudinea creșterii concentrațiilor plasmatiche ale medicamentelor opioide metabolizate de către CYP3A poate fi mai mare.</p> <p>În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină și fentanil sau alfentanil trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă pentru simptomele de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Consultați informațiile de prescriere ale medicamentelor respective (vezi pct. 4.4).</p>

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Medicamente antiaritmice		
amiodaronă	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ amiodaronă (inhibarea în special a CYP3A și inhibare sau inducere a CYP2C8)	Letermovir poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticice ale amiodaronei. În timpul administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse corelate cu amiodarona. În cazul în care amiodarona este administrată concomitent cu PREVYMIS trebuie efectuată monitorizarea concentrațiilor plasmaticice de amiodaronă în mod regulat [#] .
chinidină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ chinidină (inhibare a CYP3A)	Letermovir poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticice ale chinidinei. În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu chinidina trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă. Consultați informațiile de prescriere referitoare la medicamentele respective [#] .
Medicamente pentru afecțiuni cardiovasculare		
digoxină [‡] (0,5 mg doză unică)/ letermovir (240 mg de două ori pe zi)	↔ digoxină ASC 0,88 (0,80, 0,96) C _{max} 0,75 (0,63, 0,89) (inducere a gp-P)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori ai pompei de protoni		
omeprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓omeprazol (inducere a CYP2C19) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice ale medicamentelor substrat pentru CYP2C19. Poate fi necesară o monitorizare clinică și ajustarea dozei.
pantoprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓pantoprazol (posibil ca urmare a inducerii CYP2C19) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice ale medicamentelor substrat pentru CYP2C19. Poate fi necesară o monitorizare clinică și ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Medicamente care promovează starea de veghe		
modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Modafinil poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu modafinil.
<p>*Acest tabel nu este exhaustiv. [†] ↓ =scădere, ↑ =creștere ↔ =fără modificări clinice relevante [‡] Studiu de interacțiune unidirecțională care a evaluat efectul letermovir asupra medicamentului administrat concomitent. [§] Aceste date reprezintă efectul rifampicinei asupra letermovirului după 24 ore de la ultima doză de rifampicină. [#]Consultați informațiile de prescriere pentru medicamentul respectiv.</p>		

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea letermovir la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

PREVYMIS nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă letermovir se excretă în laptele uman.

La animale, datele farmacodinamice/toxicologice disponibile au arătat că letermovir se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.3).

Un risc la nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/amânarea tratamentului cu PREVYMIS, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra fertilității la femelele șobolan. Au fost observate toxicitate testiculară ireversibilă și efecte asupra fertilității la șobolanii masculi, însă nu și la masculii de șoarece sau maimuțe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

PREVYMIS poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La anumiți pacienți, în timpul tratamentului cu PREVYMIS au fost raportate fatigabilitate și vertij, care pot influența capacitatea unui pacient de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței utilizării PREVYMIS s-a bazat pe trei studii clinice de fază 3.

TCSH

În cadrul P001, la 565 pacienți cu TCSH s-a administrat PREVYMIS sau placebo până în săptămâna 14 după transplant, iar siguranța a fost urmărită până în săptămâna 24 după transplant (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, apărute la cel puțin 1% dintre subiecții grupului în care s-a administrat PREVYMIS cu o frecvență mai mare decât în cazul administrării de placebo au fost: greață (7,2%), diaree (2,4%) și vărsături (1,9%). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea administrării PREVYMIS au fost: greață (1,6%), vărsături (0,8%) și dureri abdominale (0,5%).

În cadrul P040, la 218 pacienți la care s-a efectuat TCSH s-a administrat PREVYMIS sau placebo din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH, iar siguranța a fost urmărită până în săptămâna 48 după TCSH (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse raportate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al PREVYMIS, așa cum a fost caracterizat în studiul P001.

Transplant de rinichi

În cadrul P002, la 292 pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi s-a administrat PREVYMIS până în săptămâna 28 (~200 zile) după transplant (vezi pct. 5.1).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse prezentate în continuare au fost identificate la pacienții cărora li s-a administrat PREVYMIS în cadrul studiilor clinice. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2: Reacțiile adverse identificate în cazul administrării PREVYMIS

Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Mai puțin frecvente	apetit alimentar scăzut
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Mai puțin frecvente	disgeuzie, cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Mai puțin frecvente	vertij
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	greață, diaree, vărsături
Mai puțin frecvente	dureri abdominale
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Mai puțin frecvente	valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mai puțin frecvente	spasme musculare
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Mai puțin frecvente	valori crescute ale creatininei sanguine
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Mai puțin frecvente	oboseală, edem periferic

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu PREVYMIS la om. În timpul studiilor clinice de fază 1, la 86 de subiecți sănătoși s-au administrat doze de PREVYMIS care au variat între 720 mg/zi și 1440 mg/zi, pe o perioadă de până la 14 zile. Profilul de reacții adverse a fost similar cu cel observat în cazul utilizării dozei terapeutice de 480 mg/zi. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu PREVYMIS. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru apariția de reacții adverse și să se instituie un tratament simptomatic adecvat.

Nu se cunoaște dacă dializa va avea ca rezultat eliminarea semnificativă a PREVYMIS din circulația sistemică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AX18

Mecanism de acțiune

Letermovir inhibă complexul terminază ADN CMV care este necesar pentru scindarea și recombinarea ADN-ului viral rezultat. Letermovir afectează procesul de formare a unor genomuri cu lungime corespunzătoare din punct de vedere al numărului de gene și interferează cu maturizarea virionului.

Activitatea antivirală

Valoarea mediană a concentrației eficiente 50% (CE_{50}) de letermovir împotriva unei colecții de izolate clinice de CMV pe un model de cultură celulară infectată a fost de 2,1 nM (interval=0,7 nM până la 6,1 nM, n=74).

Rezistența virală

Pe culturi celulare

Genele UL51, UL56 și UL89 ale CMV codifică subunitățile terminazei ADN CMV. În culturile celulare au fost confirmate tulpinile mutante CMV cu susceptibilitate redusă la letermovir. Valorile CE_{50} pentru tulpinile mutante CMV recombinant care au exprimat substituții asociate pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) și pUL89 (N320H, D344E) au fost de 1,6 până la <10 ori mai mari decât cele înregistrate pentru virusul sălbatic de referință; este puțin probabil ca aceste substituții să fie semnificative clinic. Valorile CE_{50} pentru tulpinile mutante CMV recombinant care au exprimat substituție pUL51 A95V sau substituții pUL56 N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S și R369T au fost de 10 până la 9300 ori mai mari decât cele înregistrate pentru virusul sălbatic de referință; unele dintre aceste substituții au fost observate la pacienți la care tratamentul profilactic a eșuat în cadrul studiilor clinice (vezi mai jos).

În cadrul studiilor clinice

În cadrul unui studiu clinic de fază 2b care a evaluat administrarea de letermovir în doze de 60, 120 sau 240 mg/zi sau placebo, pe o perioadă de până la 84 de zile, care a inclus 131 de pacienți cu TCSH, a fost efectuată analiza ADN secvențială a unei regiuni selectate de pe gena UL56 (aminoacizii 231-369) pe probele obținute de la 12 subiecți cărora li s-a administrat letermovir, la care tratamentul profilactic a eșuat și pentru care erau disponibile probe în vederea analizei. La un subiect (căruia i s-a administrat doza de 60 mg/zi) a fost depistată prezența unei variante genotipice (VG) rezistentă la letermovir (V236M).

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P001) s-a efectuat o analiză ADN secvențială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL56 și UL89 pe probele obținute de la 40 de subiecți din populația FAS (*full analysis set*, FAS), cărora li s-a administrat letermovir, care au prezentat eșec la tratamentul profilactic și pentru care erau disponibile probe în vederea analizei. La doi subiecți s-a depistat prezența unor VG rezistente la letermovir, ambii cu substituții asociate pUL56. Unul dintre subiecți a prezentat substituția V236M iar celălalt subiect a prezentat substituția E237G. Un alt subiect, care a avut ADN CMV detectabil inițial (și ca urmare nu a fost din populația FAS), a avut substituții pUL56, C325W și R369T, detectate după oprirea administrării letermovir.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P040) s-a efectuat o analiză ADN secvențială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL51, UL56 și UL89 pe probele obținute de la 32 de subiecți (indiferent de grupul de tratament), care au prezentat eșec la tratamentul profilactic sau care au întrerupt precoce tratamentul, cu prezența viremiei CMV. Nu au fost detectate substituții asociate rezistenței la letermovir peste limita validată de testare de 5%.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P002) s-a efectuat o analiză ADN secvențială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL51, UL56 și UL89 pe probele obținute de la 52 de subiecți cărora li s-a administrat letermovir, care au prezentat boală indusă de CMV sau care au întrerupt precoce tratamentul, cu prezența viremiei CMV. Nu au fost detectate substituții asociate rezistenței la letermovir peste limita validată de testare de 5%.

Rezistență încrucișată

Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate la medicamente cu mecanism de acțiune diferit. Letermovir este complet activ împotriva populațiilor virale cu substituții care conferă rezistență la

inhibitorii de polimerază ADN CMV (ganciclovir, cidofovir și foscarnet). O serie de tulpini CMV recombinant cu substituții ce conferă rezistență la letermovir a fost susceptibilă complet la cidofovir, foscarnet și ganciclovir cu excepția unei tulpini recombinante cu substituția pUL56 E237G, care conferă o reducere a susceptibilității la ganciclovir de 2,1 ori față de virusul sălbatic.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul letermovir administrat intravenos în doze de până la 960 mg asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic riguros privind intervalul QT, de tip randomizat, cu doză unică, controlat cu placebo și comparator activ (moxifloxacină 400 mg pe cale orală) cu protocol încrucișat și 4 perioade, efectuat la 38 subiecți sănătoși. Letermovir nu prelungeste într-o măsură semnificativă clinic intervalul QTc după administrarea intravenoasă a dozei de 960 mg, care determină concentrații plasmatiche de aproximativ 2 ori mai mari decât doza de 480 mg administrată intravenos.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH)

P001: Profilaxia până în săptămâna 14 (~100 zile) după TCSH

Pentru evaluarea profilaxiei cu letermovir ca strategie de prevenție a infecției sau bolii cauzate de CMV, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P001) multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat TCSH alogen. Subiecții au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie letermovir în doză de 480 mg o dată pe zi, doza fiind ajustată la 240 mg în cazul asocierii cu ciclosporină, fie placebo. Randomizarea a fost stratificată pe centre de investigație clinică și în funcție de riscul de reactivare a CMV (crescut comparativ cu scăzut) la momentul înrolării în studiu. Tratamentul cu letermovir a fost inițiat după TCSH (ziua 0-28 după TCSH) și continuat până în săptămâna 14 după TCSH. Letermovir a fost administrat pe cale orală sau intravenoasă; doza de letermovir a fost aceeași, indiferent de calea de administrare. Subiecții au fost monitorizați până în săptămâna 24 după TCSH pentru criteriile finale principale de evaluare a eficacității, cu prelungirea perioadei de urmărire până în săptămâna 48 după TCSH.

Subiecții au fost monitorizați pentru complexul ADN CMV săptămânal până în săptămâna 14 după TCSH și apoi la fiecare două săptămâni până în săptămâna 24 după TCSH, cu inițierea tratamentului profilactic standard pentru ADN CMV atunci când viremia ADN CMV a fost considerată semnificativă clinic. Subiecții au continuat să fie monitorizați până în săptămâna 48 după TCSH.

Din totalul celor 565 de subiecți incluși în studiu, 373 de subiecți au fost tratați cu letermovir (dintre care 99 de subiecți au fost tratați cu cel puțin o doză intravenoasă) și la 192 de subiecți s-a administrat placebo (dintre care la 48 de subiecți s-a administrat cel puțin o doză intravenoasă). Intervalul de timp median până la inițierea tratamentului cu letermovir a fost de 9 zile după operația de transplant. La o proporție de 37% dintre subiecți s-a realizat grefarea la momentul înrolării. Vârsta mediană a fost de 54 ani (interval: 18-78 ani); 56 (15%) dintre subiecți au avut 65 ani sau peste; 58% dintre participanți erau de sex masculin; 82% erau caucazieni; 10% erau asiatici; 2% aparțineau rasei negre; și 7% erau hispanici sau latino-americieni. La momentul inițial, 50% dintre subiecți utilizau o schemă de tratament mieloablativ, 52% erau tratați cu ciclosporină și 42% erau tratați cu tacrolimus. Motivele principale cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost leucemia mieloidă acută (38%), sindromul mieloblastic (15%) și limfomul (13%). O proporție de 12% dintre subiecți erau pozitivi pentru ADN CMV la momentul înrolării.

La momentul inițial, 31% dintre subiecți prezentau risc înalt de reactivare, definit printr-unul sau mai multe din criteriile următoare: donator cu profil al antigenului leucocitar uman înrudit (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) (frate/soră) și cu cel puțin o nepotrivire la nivelul unuia din următoarele trei locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B sau -DR, donator haploidentice; donator neînrușat cu cel puțin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele patru locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B, -C și -DRB1; utilizarea de sânge prelevat din cordonul ombilical ca sursă de celule stem; utilizarea

de grefe celulare *ex vivo* cu depleție a limfocitelor T; boală grefă-contra-gază (BGcG) cu severitate de grad 2, necesitând corticoterapie.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în infecția semnificativă clinic cu CMV, evaluat în studiul P001 a fost definit prin frecvența viremiei ADN CMV, justificând tratamentul profilactic (TP) anti-CMV sau prin apariția infecției cu CMV la nivelul organului țintă. A fost utilizată abordarea tratament nefinalizat = eșec (TN=E), conform căreia subiecții care au întrerupt participarea la studiu înainte de săptămâna 24 după TCSH sau care au avut un rezultat lipsă în săptămâna 24 după TCSH au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.

Letermovir a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidențiat în Tabelul 3. Diferența estimată între tratamente, de -23,5% a fost semnificativă statistic (valoare -p unilaterală <0,0001).

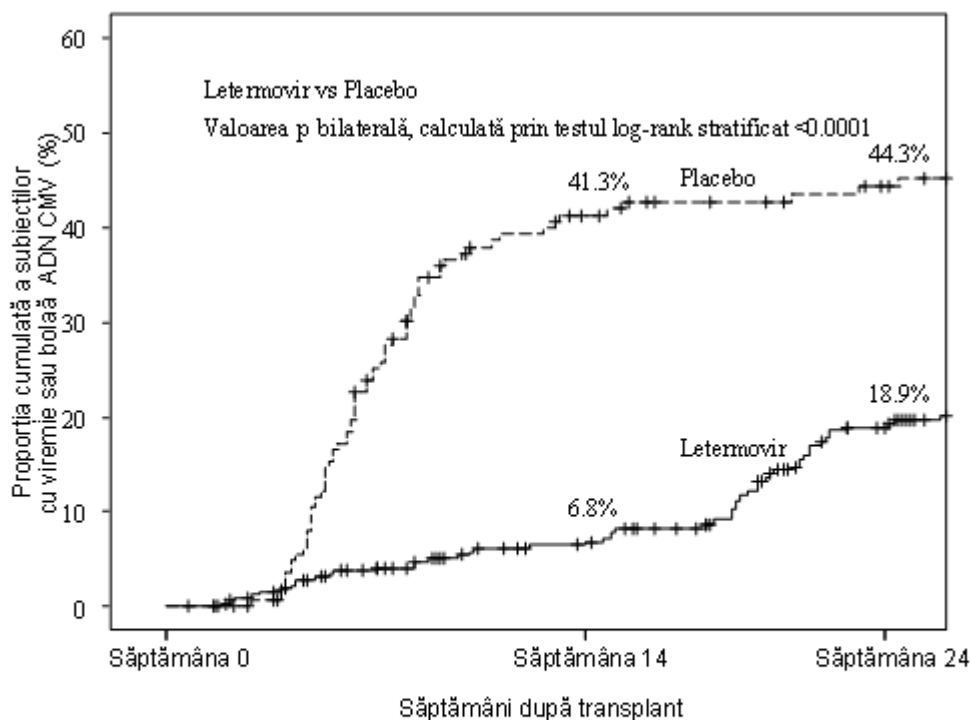
Tabelul 3: P001: Rezultate privind eficacitatea la pacienți la care s-a efectuat TCSH (abordare TN=E, populația FAS)

Parametru	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Criteriu final principal de evaluare a eficacității (Proporția subiecților cu eșec la tratamentul profilactic până în săptămâna 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivele eșecului†		
Infecție cu CMV semnificativă clinic	57 (17,5)	71 (41,8)
Viremie ADN CMV care justifică TP anti-CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Infecție cu CMV la nivelul organului țintă	5 (1,5)	3 (1,8)
Întreruperea participării la studiu înainte de săptămâna 24	56 (17,2)	27 (15,9)
Rezultat lipsă la vizita din săptămâna 24	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferența dintre tratamente ajustată în funcție de grup (Letermovir-Placebo)§		
Diferență (ÎI 95%)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Valoare p	<0,0001	
† Categoriile de eșec se exclud reciproc și sunt bazate pe ierarhia categoriilor în ordinea prezentată.		
§ ÎI 95% și valoarea p pentru diferențele între tratamente din punct de vedere al proporției pacienților cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcție de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienți per braț de tratament pentru fiecare grup (cu risc crescut sau scăzut). A fost utilizată o valoare p unilaterală ≤0,0249 pentru declararea semnificației statistice.		
FAS=Full analysis set (setul complet de analiză); populația FAS include subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicamentul de studiu și exclude subiecții cu ADN CMV detectabil la momentul evaluării inițiale. Strategia de abordare a valorilor lipsă: Abordare tratament nefinalizat=eșec (TN=E). În cadrul abordării TN=E, eșecul a fost definit prin totalitatea subiecților cu infecție CMV semnificativă clinic sau care au întrerupt prematur participarea la studiu sau care au avut un rezultat lipsă până la intervalul de efectuare a vizitei din săptămâna 24.		
N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament.		
n (%)=numărul (proporția) de subiecți din fiecare subcategorie.		
Notă: Proporția subiecților cu viremie ADN CMV detectabilă în Ziua 1 care a dezvoltat infecție cu CMV semnificativă clinic în grupul în care s-a administrat letermovir a fost de 64,6% (31/48), comparativ cu 90,9% (20/22) în grupul în care s-a administrat placebo, până în săptămâna 24 după TCSH. Diferența estimată (ÎI 95% a diferenței) a fost de -26,1% (-45,9%, -6,3%), cu o valoare p nominală, unilaterală <0,0048.		

Factorii asociați cu viremia ADN CMV apărută după săptămâna 14 după TCSH în rândul subiecților cărora li s-a administrat letermovir au inclus prezența riscului crescut de reactivare a CMV la

momentul inițial, prezența BGcG, utilizarea corticoterapiei, și statusul serologic CMV negativ al donatorului.

Figura 1: P001: Graficul Kaplan-Meier al intervalului de timp până la inițierea TP anti-CMV sau debutul infecției cu CMV la nivelul organului țintă până în săptămâna 24 după transplant la pacienții la care s-a efectuat TCSH (populația FAS)

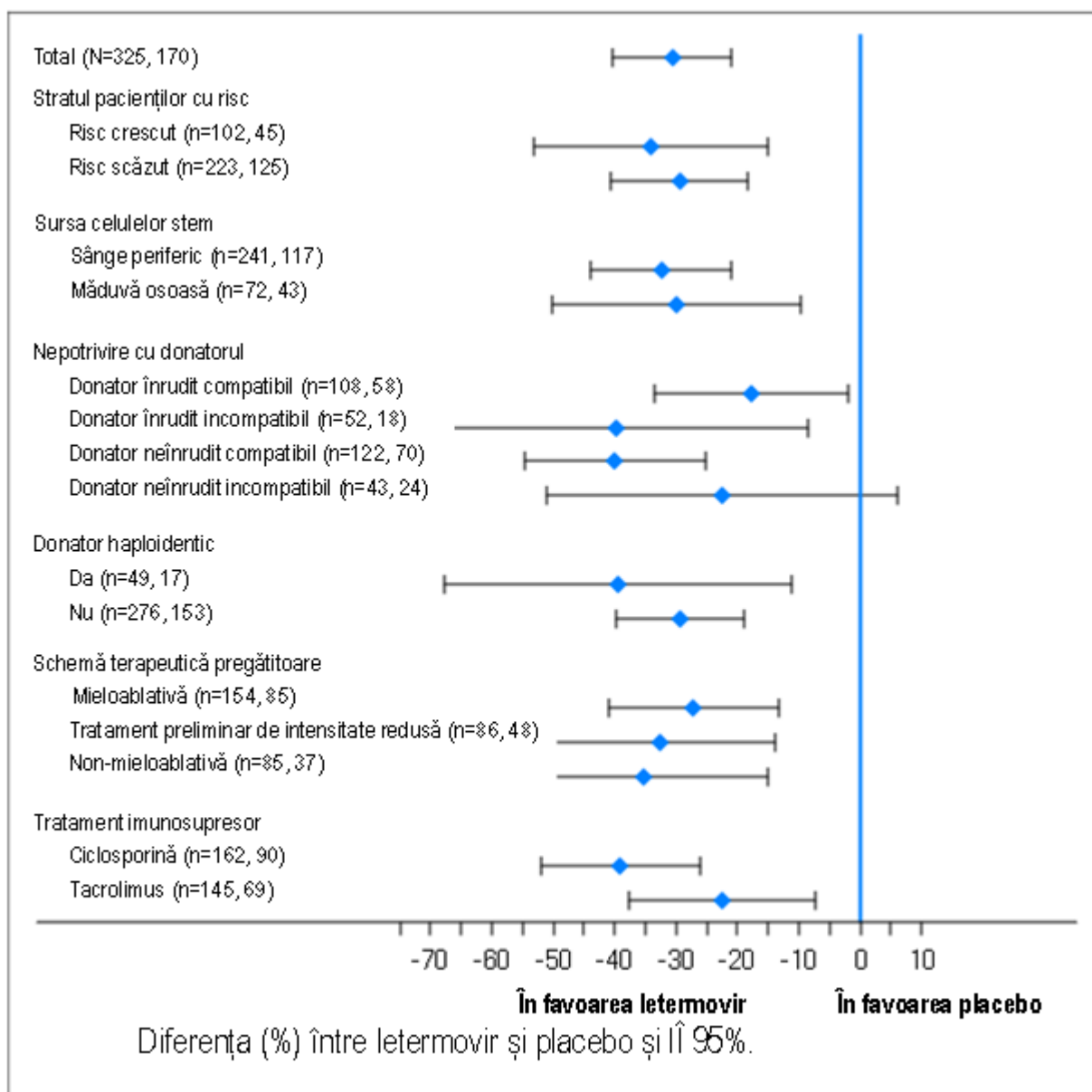


Număr de subiecți la risc				
—	Letemovir	325	270	212
- - -	Placebo	170	85	70

Nu au existat diferențe în ceea ce privește frecvența sau timpul până la greșare între grupul în care s-a administrat PREVYMIS și cel în care s-a administrat placebo.

Datele privind eficacitatea au fost considerabil în favoarea tratamentului cu letermovir, la toate subgrupurile de pacienți, inclusiv la cei cu risc scăzut și crescut de reactivare a infecției cu CMV, la cei la care s-au administrat scheme terapeutice pregătitoare și la cei la care s-au utilizat concomitent scheme terapeutice imunosupresoare (vezi Figura 2).

Figura 2: P001: Diagrama privind proporția subiecților cărora li s-a inițiat TP anti-CMV sau care prezintă infecție cu CMV la nivelul organului țintă până în săptămâna 24 după TCSH, pe grupurile selecționate (abordare DCO, populația FAS)



TN=E, Abordare tratament nefinalizat=eșec. În cadrul abordării TN=E, subiecții care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 24 după transplant sau care nu au avut un rezultat în săptămâna 24 după transplant, au fost considerați eșecuri.

P040: Profilaxia din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH

Eficacitatea extinderii profilaxiei cu letermovir din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH la pacienții cu risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P040) multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo efectuat la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat TCSH alogen. Subiecții eligibili care au finalizat profilaxia cu letermovir până la ~100 zile după TCSH au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra letermovir sau placebo din săptămâna 14 până în săptămâna 28 după TCSH. Subiecții au fost monitorizați până în săptămâna 28 după TCSH pentru criteriul final principal de evaluare a eficacității cu prelungirea perioadei de monitorizare în afara tratamentului până în săptămâna 48 după TCSH.

Din totalul celor 218 subiecți tratați, la 144 subiecți s-a administrat letermovir și la 74 subiecți s-a administrat placebo. Vârsta mediană a fost de 55 ani (interval: 20 până la 74 ani); 62% erau bărbați; 79% erau caucazieni; 11% erau asiatici; 2% aparțineau rasei negre; și 10% erau hispanici sau latino-americani. Motivele cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost leucemia

mieloidă acută (42%), leucemia limfocitară acută (15%) și sindromul mielodisplazic (11%).

La intrarea în studiu, toți subiecții prezentau factori de risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV, 64% având doi sau mai mulți factori de risc. Factorii de risc au inclus: donator HLA înrudit (frate/soră) cu cel puțin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele trei locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B sau -DR; donator haploidentic; donator neînrușit cu cel puțin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele patru locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B, -C și -DRB1; utilizarea de sânge prelevat din cordonul ombilical ca sursă de celule stem; utilizarea de grefe celulare *ex vivo* cu depleție a limfocitelor T; administrarea globulinei antitimocit; administrarea de alemtuzumab; administrarea prednisonului sistemic (sau echivalent) în doză de ≥ 1 mg/kg greutate corporală și zi.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității

Criteriul final principal de evaluare a eficacității evaluat în studiul P040 a fost incidența infecției semnificative clinic cu CMV până în săptămâna 28 după TCSH. Infecția semnificativ clinică cu CMV a fost definită fie ca apariția infecției cu CMV la nivelul organului țintă, fie inițierea TP anti-CMV pe baza viremiei CMV documentate și a stării clinice a subiectului. A fost utilizată abordarea Eșecului Observat (EO), în care subiecții care au dezvoltat o infecție semnificativă clinic cu CMV sau au întrerupt prematur studiul cu prezența viremiei au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.

Letemovir a demonstrat o eficacitate superioară față de placebo în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidențiat în Tabelul 4. Diferența estimată între tratamente, de -16,1%, a fost semnificativă statistic (valoarea p unilaterală=0,0005). Eficacitatea a favorizat în mod constant administrarea letermovir în cadrul subgrupurilor bazate pe caracteristicile subiectului (vârstă, sex, rasă) și a factorilor de risc pentru infecție tardivă și boală indusă de CMV.

Tabelul 4: P040: Rezultate privind eficacitatea la pacienții la care s-a efectuat TCSH cu risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV (abordare EO, populația FAS)

Parametru	Letermovir (~200 zile letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 zile letermovir) (N=74) n (%)
Pacienți la care tratamentul a eșuat*	4 (2,8)	14 (18,9)
Infecție cu CMV semnificativă clinic până în săptămâna 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Inițierea TP pe baza viremiei CMV documentate	1 (0,7)	11 (14,9)
Infecție cu CMV la nivelul organului țintă	1 (0,7)	2 (2,7)
Au întrerupt prematur studiul cu prezența viremiei CMV înainte de săptămâna 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Diferența dintre tratamente ajustată în funcție de grup (letermovir (~200 zile letermovir)-Placebo (~100 zile letermovir))[‡]		
Diferență (Î 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
Valoare p	0,0005	

* Categoriile de eșec se exclud reciproc și sunt bazate pe ierarhia categoriilor în ordinea prezentată.
[†] Infecția cu CMV semnificativă clinic a fost definită ca infecție cu CMV la nivelul organului țintă (dovedită sau probabilă) sau inițierea TP pe baza viremiei CMV documentate și a stării clinice a subiectului.
[‡] Î 95% și valoarea p pentru diferențele între tratamente din punct de vedere al proporției pacienților cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcție de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienți per braț de tratament pentru fiecare grup (donator haploidentic da sau nu). A fost utilizată o valoare p unilaterală ≤0,0249 pentru declararea semnificației statistice.
Strategia de abordare a valorilor lipsă: abordarea Eșecului Observat (EO). În cadrul abordării EO, eșecul a fost definit prin totalitatea subiecților care au dezvoltat infecție cu CMV semnificativă clinic sau care au întrerupt prematur participarea la studiu cu prezența viremiei CMV din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH.
N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament.
n (%)=numărul (proporția) de subiecți din fiecare subcategorie.

P002: Adulți CMV-seronegativi la care s-a efectuat transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-]

Pentru evaluarea profilaxiei cu letermovir ca strategie de prevenție a bolii cauzate de CMV la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de non-inferioritate de fază 3 (P002) multicentric, dublu-orb, controlat cu comparator activ, efectuat la adulți la care s-a efectuat transplant de rinichi cu risc crescut [D+/R-]. Subiecții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie letermovir, fie valganciclovir. Letermovir a fost administrat concomitent cu aciclovir. Valganciclovir a fost administrat concomitent cu un placebo pentru aciclovir. Randomizarea a fost stratificată prin administrarea sau neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilimfocitare puternic citolitice. Tratamentul cu letermovir sau valganciclovir a fost inițiat între ziua 0 și ziua 7 după transplantul de rinichi și continuat până în săptămâna 28 (~200 zile) după transplant. Subiecții au fost monitorizați până în săptămâna 52 după transplant.

Din totalul celor 589 subiecți tratați, la 292 subiecți s-a administrat letermovir și la 297 subiecți s-a

administrat valganciclovir. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval: 18 până la 82 ani); 72% erau bărbați; 84% erau caucazieni; 2% erau asiatici; 9% aparțineau rasei negre; 17% erau hispanici sau latino-americieni; și 60% au primit un rinichi de la un donator decedat. Motivele principale cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost boala renală chistică congenitală (17%), hipertensiunea arterială (16%) și diabetul zaharat/nefropatia diabetică (14%).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității

Criteriul final principal de evaluare a eficacității evaluat în studiul P002 a fost incidența bolii induse de CMV (infecție cu CMV la nivelul organului țintă sau sindrom CMV, confirmate de un comitet de judecare independent) până în săptămâna 52 după transplant. A fost utilizată abordarea EO, în care subiecții care au întrerupt prematur participarea la studiu din orice motiv sau la care au lipsit date la momentul respectiv nu au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.

Letermovir a demonstrat non-inferioritate față de valganciclovir în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidențiat în Tabelul 5.

Tabelul 5: P002 Rezultate privind eficacitatea la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi (abordare EO, populația FAS)

Parametru	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Boală indusă de CMV* până în săptămâna 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Diferența dintre tratamente ajustată în funcție de grup (Letermovir-Valganciclovir)[†] Diferență (ÎI 95%)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	
<p>* cazuri de boală indusă de CMV, confirmate de un comitet de judecare independent.</p> <p>[†] ÎI 95% pentru diferențele între tratamente din punct de vedere al proporției pacienților cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcție de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienți per braț de tratament pentru fiecare grup (administrarea/neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilinfocitare puternic citolitice).</p> <p>[‡] Pe baza unei marje de non-inferioritate de 10%, letermovir este non-inferior față de valganciclovir. Strategia de abordare a valorilor lipsă: abordarea Eșecului Observat (EO). În cadrul abordării EO, participanții care au întrerupt prematur participarea la studiu din orice motiv nu au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.</p> <p>Notă: Subiecților randomizați în grupul de tratament cu letermovir li s-a administrat aciclovir pentru profilaxia infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHS) și virusul varicelo-zosterian (VVZ). Subiecților randomizați în grupul de tratament cu valganciclovir li s-a administrat un placebo pentru aciclovir.</p> <p>N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament.</p> <p>n (%)=numărul (proporția) de subiecți din fiecare subcategorie.</p>		

Eficacitatea a fost comparabilă în cadrul tuturor subgroupurilor, incluzând sexul, vârsta, rasa, regiunea și administrarea/neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilinfocitare puternic citolitice.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu PREVYMIS la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în profilaxia infecției cu virus citomegalic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, farmacocinetica letermovir a fost caracterizată ulterior administrării acestuia pe cale orală și intravenoasă. Expunerea la letermovir a crescut mai mult decât proporțional cu doza, atât în cazul administrării orale, cât și al celei intravenoase. Mecanismul de acțiune este reprezentat, probabil, de saturația/autoinhibarea OATP1B1/3. Farmacocinetica letermovir a fost, de asemenea, caracterizată după administrarea orală și intravenoasă la pacienți la care s-a efectuat TCSH (Tabelul 6) și după administrarea orală la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi (Tabelul 7).

Subiecți sănătoși

Valorile mediei geometrice a ASC și C_{max} la starea de echilibru au fost de 71500 ng•oră/ml și, respectiv, de 13000 ng/ml, în cazul administrării pe cale orală a unei doze de letermovir de 480 mg o dată pe zi.

Letermovir a atins starea de echilibru într-un interval de 9 până la 10 zile, cu o rată a acumulării de 1,2 pentru ASC și de 1,0 pentru C_{max} .

Pacienții la care s-a efectuat TCSH

ASC pentru letermovir a fost estimată prin analize de farmacocinetică populațională pe baza datelor din studiul P001 de fază 3 (vezi Tabelul 6). Diferențele privind expunerea între schemele de tratament nu sunt relevante clinic; profilul de eficacitate a fost concordant pentru toate valorile de expunere observate în cadrul studiului P001.

Tabelul 6: Valorile ASC pentru letermovir (ng•oră/ml) la pacienții la care s-a efectuat TCSH

Schemă de tratament	Valoare mediană (Interval de predicție 90%)*
480 mg administrare orală, fără ciclosporină	34400 (16900, 73700)
480 mg administrare intravenoasă, fără ciclosporină	100000 (65300, 148000)
240 mg administrare orală, concomitent cu ciclosporină	60800 (28700, 122000)
240 mg administrare intravenoasă, concomitent cu ciclosporină	70300 (46.200, 106000)
* Estimări post-hoc la nivelul populației din cadrul analizei de farmacocinetică populațională utilizând date din studiile de fază 3	

Pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi

ASC pentru letermovir a fost estimată prin analiză farmacocinetică populațională pe baza datelor din studiul P002 de fază 3 (vezi Tabelul 7). Profilul de eficacitate a fost concordant pentru toate valorile de expunere observate în cadrul studiului P002.

Tabelul 7: Valorile ASC pentru letermovir (ng•oră/ml) la pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi

Schemă de tratament	Valoare mediană (Interval de predicție 90%)*
480 mg administrare orală, fără ciclosporină	62200 (28900, 145000)
240 mg administrare orală, concomitent cu ciclosporină	57700 (26900, 135000)
* Valorile mediene și intervalele de predicție 90% se bazează pe simulări folosind modelul de farmacocinetică populațională cu variabilitate interindividuală din cadrul studiului de fază 3. Notă: Farmacocinetica letermovir nu a fost studiată după administrarea i.v. la pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi; cu toate acestea, ASC proiectată după administrarea i.v. este similară cu modelul ASC prognozat după administrare i.v. la pacienții la care s-a efectuat TCSH (Tabelul 6).	

Absorbție

Letermovir a fost absorbit rapid, valoarea mediană a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) situându-se între 1,5 și 3 ore, iar ulterior concentrația plasmatică a scăzut în manieră bifazică. La pacienții la care s-a efectuat TCSH, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 35% în cazul administrării orale a dozei de letermovir de 480 mg o dată pe zi, fără ciclosporină. Variabilitatea interindividuală a biodisponibilității a fost estimată ca fiind de aproximativ 37%. La pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 60% în cazul administrării orale a dozei de letermovir de 480 mg o dată pe zi, fără ciclosporină.

Efectul ciclosporinei

La pacienții la care s-a efectuat TCSH, administrarea concomitentă de ciclosporină a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice de letermovir, ca urmare a inhibării OATP1B. La pacienți, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 85% în cazul administrării orale a unei doze de letermovir de 240 mg o dată pe zi, concomitent cu ciclosporină.

În cazul în care se administrează letermovir concomitent cu ciclosporină, doza recomandată de letermovir este 240 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Efectul alimentelor

La subiecții săsnătoși, administrarea orală a unei doze unice de 480 mg împreună cu o masă standard bogată în lipide și hipercalorică nu a avut niciun efect asupra valorii totale de expunere (ASC) și a avut drept rezultat o creștere de aproximativ 30% a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) de letermovir. Letermovir poate fi administrat oral cu sau fără alimente, așa cum s-a utilizat și în studiile clinice (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, valoarea medie a volumului de distribuție la starea de echilibru este estimată la 45,5 l după administrarea pe cale intravenoasă la pacienții la care s-a efectuat TCSH.

In vitro, letermovir se leagă în proporție mare (98,2%) de proteinele plasmatice umane, independent de intervalul de concentrații plasmatice (de la 3 la 100 mg/l) evaluat. La concentrații plasmatice mai mici s-a observat o anumită saturație. Coeficientul de partiție sânge/plasmă al letermovir este 0,56 și este independent de intervalul concentrațiilor plasmatice (0,1 - 10 mg/l) evaluat *in vitro*.

În studiile preclinice privind distribuția letermovir la nivelul organelor și țesuturilor, cele mai mari concentrații de letermovir au fost observate la nivelul tractului gastrointestinal, canalului biliar și al ficatului, iar cele mai scăzute concentrații, la nivelul creierului.

Metabolizare

Componenta predominantă de la nivel plasmatic rezultată în urma metabolizării letermovir este reprezentată de medicamentul nemodificat (96,6%). Nu au fost detectați metaboliți de importanță majoră la nivel plasmatic. Letermovir este parțial eliminat prin glucuronoconjugare mediată de UGT1A1/1A3.

Eliminare

Valoarea medie aparentă a timpului final de înjumătățire plasmatică pentru letermovir este de aproximativ 12 ore în cazul administrării intravenoase a dozei de 480 mg de letermovir la subiecții sănătoși. Căile principale de eliminare a letermovirului sunt excreția biliară și, de asemenea, glucuronoconjugarea directă. Procesul implică transportorii de captare hepatocitari OATP1B1 și OATP1B3, urmând glucuronoconjugarea catalizată de UGT1A1/3.

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, clearance-ul aparent (Cl) al letermovirului la starea de echilibru este estimat la 4,84 l/oră după administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de letermovir de 480 mg la pacienții la care s-a efectuat TCSH. Variabilitatea interindividuală a Cl a fost estimată ca fiind de aproximativ 24,6%.

Excreție

După administrarea orală de letermovir marcat radioactiv, componenta marcată radioactiv a fost recuperată în proporție de 93,3% din materiile fecale. În cea mai mare parte, letermovir a fost excretat pe cale biliară, sub formă nemodificată, doar o cantitate minoră (6% din doza administrată) fiind prezentă în materiile fecale sub forma metabolitului acil-glucuroconjugat al substanței active. Acil-glucuroconjugatul este instabil în materiile fecale. Cantitatea de letermovir excretată pe cale urinară a fost neglijabilă (<2% din doză).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Valoarea ASC pentru letermovir nelegat de proteine a fost de aproximativ 81% și de 4 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasă Child-Pugh B [CP-B], scor 7-9) și, respectiv, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C [CP-C], scor 10-15), comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările valorilor de expunere la letermovir în cazul subiecților cu insuficiență hepatică moderată nu sunt relevante clinic.

Sunt anticipate creșteri pronunțate ale expunerilor la letermovir în formă nelegată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Studiu clinic în cadrul unei populații cu insuficiență renală

Valoarea ASC pentru letermovir nelegat de proteine a fost de aproximativ 115 și 81% mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată (RFGe de la 31 până la 56,8 ml/min/1,73 m²) și, respectiv, severă (RFGe de la 11,9 până la 28,1 ml/min/1,73 m²), comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările valorilor de expunere la letermovir ca urmare a insuficienței renale moderate sau severe nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Subiecții cu BRST nu au fost incluși în studii.

După transplant de rinichi (P002)

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, ASC pentru letermovir a fost cu aproximativ 12%, 27% și 35% mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr mai mare sau egal cu 60 până la mai puțin de 90 ml/min), moderată (ClCr mai mare sau egal cu 30 până la mai puțin de 60 ml/min) și, respectiv, severă (ClCr mai mare sau egal cu 15 până la mai puțin de 30 ml/min), comparativ cu subiecții cu ClCr mai mare sau egal cu 90 ml/min. Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Greutatea corporală

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională la subiecți sănătoși, se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 18,7% mai mică la subiecții cu greutatea corporală cuprinsă între 80 și 100 kg, comparativ cu subiecții a căror greutate corporală este de 67 kg. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale la pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi (P002), se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 26% mai mică la subiecții cu o greutate corporală mai mare de 80 kg, comparativ cu subiecții a căror greutate corporală este mai mică sau egală cu 80 kg. Aceste diferențe nu sunt considerate relevante clinic.

Rasa

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională la subiecți sănătoși, se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 33,2% mai mare la subiecții asiatici, comparativ cu cei caucazieni. Această diferență nu este considerată relevantă clinic.

Sex

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu există nicio diferență în ceea ce privește farmacocinetica letermovir între subiecții de sex feminin, comparativ cu cei de sex masculin.

Vârșnici

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, vârsta nu are niciun efect asupra farmacocineticii letermovir. Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcție de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul general de toxicitate

Toxicitatea testiculară ireversibilă a fost observată numai la șobolan la expuneri sistemice (ASC) ≥ 3 ori mai mari decât expunerile la om în urma administrării dozei recomandate la om (DRO). Acest tip de toxicitate s-a manifestat prin degenerescența tubilor seminiferi și oligospermie și reziduuri celulare în canalele epididimare, asociate cu scăderea masei testiculelor și a canalelor epididimare. Nu s-a observat toxicitate testiculară la șobolan la expuneri (ASC) similare cu cele ale expunerilor la om în urma administrării DRO. Toxicitatea testiculară nu a fost observată la șoareci și maimuțe la administrarea dozelor maxime testate, la expuneri de până la 4 ori și, respectiv, 2 ori mai mari decât expunerile la om în urma administrării DRO. Nu se cunoaște relevanța acestui aspect la om.

Este cunoscut faptul că hidroxipropilbetadex poate cauza vacuolizarea renală la șobolan atunci când este administrat în doze mai mari de 50 mg/kg și zi. Vacuolizarea a fost observată la nivel renal în cazul șobolanilor la care s-a administrat intravenos letermovir în forma farmaceutică care conține excipientul hidroxipropilbetadex din familia ciclodextrinelor, în doză de 1500 mg/kg și zi.

Carcinogeneza

Un studiu de carcinogenitate cu administrare orală cu durata de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici RasH2 (Tg.RasH2), nu a evidențiat nicio dovadă de tumorigeneză relevantă pentru om până la cele mai mari doze testate, 150 mg/kg și zi și 300 mg/kg și zi la masculi și, respectiv, femele.

Mutageneza

Letermovir nu a evidențiat genotoxicitate la evaluarea printr-o serie de teste *in vitro* sau *in vivo*, inclusiv teste de mutagenitate microbiană, pentru aberații cromozomiale pe celule ovariene de hamster chinezesc și în cadrul unui studiu *in vivo* al micronucleelor la șoarece.

Reproducere

Fertilitatea

În cadrul studiilor privind fertilitatea și fazele incipiente de dezvoltare embrionară la șobolan nu au fost observate efecte ale letermovir asupra fertilității la femele. La șobolanii masculi s-a observat o

scădere a concentrației spermei, reducerea motilității spermatozoizilor și scăderea fertilității la expuneri sistemice \geq de 3 ori față de ASC atinse la om în urma administrării DRO (vezi Profilul general de toxicitate).

La maimuțe mature la care s-a administrat letermovir, nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea testiculară conform evaluării histopatologice, măsurării dimensiunilor testiculelor, analizei concentrațiilor de hormoni din sânge (hormonul de stimulare foliculară, inhibina B și testosteronul) și evaluării spermei (numărul, motilitatea și morfologia spermatozoizilor) la expuneri sistemice de aproximativ 2 ori mai mari decât ASC la om în urma administrării DRO.

Dezvoltare

La șobolani, toxicitatea maternă (incluzând reducerea creșterii ponderale) a fost observată la doze de 250 mg/kg și zi (de aproximativ 11 ori mai mari decât ASC la administrarea DRO); la pui s-a observat scăderea greutateii fătului, asociată cu întârzierea procesului de osificare, feteși ușor edematoși și o incidență crescută a cazurilor de cordon ombilical scurt și de variații și malformații la nivelul vertebrelor, coastelor și pelvisului. Nu au fost observate efecte asupra femelei gestante sau asupra dezvoltării puilor la doza de 50 mg/kg și zi (de aproximativ 2,5 ori mai mare decât ASC la administrarea DRO).

La iepuri, toxicitatea maternă (incluzând decese și avorturi) a fost observată la administrarea unor doze de 225 mg/kg și zi (de aproximativ 2 ori mai mari decât ASC în urma administrării DRO); la pui s-a observat o creștere a incidenței malformațiilor și variațiilor la nivelul vertebrelor și coastelor. În studiul privind dezvoltarea pre- și postnatală, letermovir a fost administrat oral la femele de șobolan gestante. Nu au fost identificate efecte toxice asupra dezvoltării până la doza maximă testată (de 2 ori mai mare decât ASC în urma administrării DRO).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Povidonă 25 (E1201)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stereat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (doar la comprimatele de 480 mg) (E172)
Ceară carnauba (E903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii a câte 28x1 comprimate în blistere din poliamidă/aluminiu/PVC-aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 ianuarie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
PREVYMIS 480 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

PREVYMIS 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține letermovir 240 mg (12 ml per flacon).
Fiecare ml conține letermovir 20 mg.

PREVYMIS 480 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține letermovir 480 mg (24 ml per flacon).
Fiecare ml conține letermovir 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 23 mg (1 mmol) per flacon de 240 mg.
Acest medicament conține sodiu 46 mg (2 mmoli) per flacon de 480 mg.

Fiecare doză de 240 mg (12 ml per flacon) din acest medicament conține hidroxipropilbetadex (ciclodextrină) 1800 mg.
Fiecare doză de 480 mg (24 ml per flacon) din acest medicament conține hidroxipropilbetadex (ciclodextrină) 3600 mg.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)
Lichid limpede, incolor
pH între 7 și 8

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

PREVYMIS este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

PREVYMIS este indicat în tratamentul profilactic al bolii induse de CMV la adulții CMV-seronegativi la care s-a efectuat un transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-].

Trebuie acordată atenție deosebită recomandarilor oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antivirale.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu PREVYMIS trebuie inițiat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoetice hematopoetice sau transplant de rinichi.

Doze

PREVYMIS este disponibil și pentru administrare pe cale orală (comprimate filmate de 240 mg și de 480 mg).

Cele două forme farmaceutice ale PREVYMIS, comprimate filmate și concentrat pentru soluție perfuzabilă, pot fi utilizate în mod alternativ, conform deciziei medicului, fără a fi necesară ajustarea dozei.

Doza recomandată de PREVYMIS este de 480 mg, o dată pe zi.

TCSH

Tratamentul cu PREVYMIS trebuie început după TCSH. Tratamentul cu PREVYMIS poate fi inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 28 zile după TCSH. Tratamentul cu PREVYMIS poate fi inițiat înainte sau după grefare. Tratamentul profilactic cu PREVYMIS trebuie continuat pe durata a 100 zile după TCSH.

Profilaxia prelungită cu PREVYMIS mai mult de 100 zile după TCSH poate fi benefică la unii pacienți cu risc crescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV (vezi pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea administrării PREVYMIS pentru mai mult de 200 zile nu au fost studiate în studii clinice.

Transplant de rinichi

Tratamentul cu PREVYMIS trebuie început în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 7 zile după transplantul de rinichi și trebuie continuat pe durata a 200 zile după transplant.

Ajustarea dozei

În cazul în care PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină, doza de PREVYMIS trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

- Dacă administrarea ciclosporinei este inițiată după începerea tratamentului cu PREVYMIS, următoarea doză de PREVYMIS trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu PREVYMIS, doza următoare de PREVYMIS trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS.

Doze omise

În cazul omiterii unei doze, aceasta trebuie administrată pacientului cât mai curând posibil. Dacă este momentul administrării următoarei doze, se renunță la doza omisă și se urmează schema obișnuită de administrare. Nu trebuie administrată o doză dublă sau o doză mai mare decât cea recomandată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în funcție de vârstă (vezi pct. 5.1 și 5.2)

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) până la moderată (Clasa Child-Pugh B). PREVYMIS nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală

PREVYMIS nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este recomandată ajustarea dozei de PREVYMIS la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstrate la pacienții cu BRST.

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă conține hidroxipropilbetadex. Se preconizează că expunerea clinică la hidroxipropilbetadex, în cazul administrării intravenoase de letermovir, va fi de aproximativ 3600 mg/zi, pentru o doză de letermovir de 480 mg. Nu au fost înregistrate cazuri de afectare renală cauzată de hidroxipropilbetadex în cadrul studiilor efectuate la om cu letermovir administrat pe cale intravenoasă, pe o perioadă de tratament până la 47 zile. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (valoarea clearance-ului creatininei sub 50 ml/min) cărora li s-a administrat PREVYMIS, s-ar putea produce o acumulare plasmatică de hidroxipropilbetadex (vezi pct. 5.3). Valorile serice ale creatininei trebuie atent monitorizate la această categorie de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea PREVYMIS la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă.

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă necesită diluare (vezi pct. 6.6) înainte de administrare.

Soluția diluată PREVYMIS trebuie administrată printr-un filtru în linie din polietersulfonă (PES), steril, de 0,2 micrometri sau 0,22 micrometri. A nu se administra soluția diluată printr-un alt filtru decât un filtru în linie PES, steril, de 0,2 micrometri sau 0,22 micrometri.

PREVYMIS trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă. PREVYMIS nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

După diluare, PREVYMIS trebuie administrat în perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central sau periferic pe parcursul unei perioade de aproximativ 60 minute. Trebuie administrat întregul conținut al pungii de perfuzie intravenoasă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă cu pimozidă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrare concomitentă cu sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

Atunci când letermovir este administrat concomitent cu ciclosporina:

Este contraindicată administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastatină (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea ADN CMV la pacienții la care s-a efectuat TCSH

În cadrul unui studiu de fază 3 (P001), siguranța și eficacitatea letermovir la pacienții la care s-a efectuat TCSH cu rezultat negativ la testarea ADN CMV au fost stabilite înainte de inițierea

tratamentului profilactic. Viremia ADN CMV a fost monitorizată săptămânal până în săptămâna 14 după transplant și apoi la fiecare două săptămâni până în săptămâna 24 după transplant. În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă și s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)). La pacienții la care a fost inițiat tratamentul profilactic cu letermovir și la care testul inițial ADN CMV a fost ulterior pozitiv, tratamentul profilactic poate fi continuat atunci când criteriile PET nu sunt îndeplinite (vezi pct. 5.1).

Riscul de reacții adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacțiunilor cu alte medicamente

Utilizarea PREVYMIS concomitent cu anumite medicamente poate genera interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:

- posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
- scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Consultați Tabelul 1 pentru măsuri de prevenire sau abordare a acestor interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, inclusiv pentru recomandări privind dozele (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Interacțiuni medicamentoase

PREVYMIS trebuie utilizat cu prudență concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil și chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă și/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după inițierea și după oprirea tratamentului cu letermovir (vezi pct. 4.5), precum și după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate (vezi pct. 4.5). Ca urmare, pentru voriconazol, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (*therapeutic drug monitoring* - TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia.

Letermovir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine (vezi pct. 4.5 și Tabelul 1).

Administrarea printr-un filtru în linie PES, steril, de 0,2 sau 0,22 micrometri

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă poate conține câteva particule de medicament mici translucide sau albe. Administrarea soluției diluate PREVYMIS necesită întotdeauna utilizarea unui filtru în linie PES, steril, de 0,2 micrometri sau 0,22 micrometri, indiferent dacă aceste particule de medicament sunt vizibile în flacon sau în soluția diluată (vezi pct. 4.2 și 6.6).

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține 23 mg (sau 1 mmol) sodiu per flacon de 240 mg, echivalent cu 1,15% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Acest medicament conține 46 mg (sau 2 mmoli) sodiu per flacon de 480 mg, echivalent cu 2,30% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Ciclodextrină

Acest medicament conține 1800 mg hidroxipropilbetadex (ciclodextrină) per flacon de 12 ml (doza de 240 mg).

Acest medicament conține 3600 mg hidroxipropilbetadex (ciclodextrină) per flacon de 24 ml (doza de 480 mg)

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații generale cu privire la diferențele de expunere la letermovir între schemele terapeutice diferite de administrare a dozelor

- Expunerea plasmatică estimată la letermovir este diferită în funcție de schema terapeutică de administrare a dozelor utilizată (vezi tabelul de la pct. 5.2). Prin urmare, consecințele clinice ale interacțiunilor medicamentoase pentru letermovir vor depinde de schema terapeutică de administrare a dozelor de letermovir utilizată și de faptul dacă letermovir este sau nu administrat concomitent cu ciclosporină.
- Administrarea ciclosporinei concomitent cu letermovir poate determina efecte marcate sau suplimentare asupra medicamentelor administrate concomitent, comparativ cu administrarea letermovirului în monoterapie (vezi Tabelul 1).

Efectul altor medicamente asupra letermovir

In vivo, căile principale de eliminare a letermovirului sunt excreția biliară și glucuronoconjugarea. Importanța relativă a acestor căi de eliminare nu este cunoscută. Ambele căi de eliminare implică absorbția activă în hepatocit de către transportorii de captare hepatocitari OATP1B1/3. După absorbție, glucuronoconjugarea letermovirului este mediată de UGT1A1 și 3. Letermovir pare să fie supus efluxului mediat de gp-P și BCRP la nivelul ficatului și a intestinului (vezi pct. 5.2).

Inductori ai enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor sau ai transportorilor

Administrarea PREVYMIS (asociat sau nu cu ciclosporină) concomitent cu inductori moderați și puternici ai transportorilor (de exemplu gp-P) și/sau ai enzimelor (de exemplu UGT) nu este recomandată, deoarece poate determina expunerea la concentrații subterapeutice de letermovir (vezi Tabelul 1).

- Exemplele de inductori puternici includ rifampicină, fenitoină, carbamazepină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), rifabutină și fenobarbital.
- Exemplele de inductori moderați includ tioridazină, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz și etravirină.

Administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat inițial o creștere a concentrațiilor plasmatice de letermovir (din cauza inhibării OATP1B1/3 și/sau gp-P) care nu este relevantă clinic, urmată de o scădere relevantă clinic a concentrațiilor plasmatice de letermovir (din cauza inducției gp-P/UGT) la continuarea administrării concomitente cu rifampicina (vezi Tabelul 1).

Efecte suplimentare ale altor medicamente asupra letermovirului, atunci când acesta este administrat concomitent cu ciclosporina

Inhibitori ai OATP1B1 sau 3

Administrarea PREVYMIS concomitent cu medicamente care sunt inhibitori ai proteinelor transportoare OATP1B1/3 poate să ducă la creșteri ale concentrațiilor plasmatice de letermovir. Dacă PREVYMIS este administrat concomitent cu o ciclosporină (un inhibitor potent al OATP1B1/3), doza

recomandată de PREVYMIS este 240 mg, o dată pe zi (vezi Tabelul 1 și pct. 4.2 și 5.2). Se recomandă precauție în cazul în care alți inhibitori ai OATP1B1/3 sunt utilizați concomitent cu tratamentul cu letermovir administrat împreună cu ciclosporină.

-Exemplele de inhibitori ai OATP1B1 includ gemfibrozil, eritromicină, claritromicină și câțiva inhibitori de protează (atazanavir, simeprevir).

Inhibitori ai gp-P/BCRP

Rezultatele testelor *in vitro* indică faptul că letermovirul este un substrat al gp-P/BCRP. Modificările concentrațiilor plasmatice ale letermovir ca urmare a inhibării gp-P/BCRP de itraconazol nu au fost relevante clinic.

Efectul letermovir asupra altor medicamente

Medicamente eliminate în principal prin metabolizare sau influențate de transportul activ

In vivo, letermovir este în general un inductor al enzimelor și transportorilor. Cu excepția cazului în care o anumită enzimă sau un anumit transportor sunt și inhibați, poate fi anticipată apariția inducerii (vezi mai jos). Prin urmare, letermovir poate determina o scădere a expunerii plasmatice și, posibil, reducerea eficacității medicamentelor administrate concomitent, care sunt în principal eliminate prin intermediul metabolizării enzimatice sau transportului activ.

Magnitudinea efectului de inducere depinde de calea de administrare a letermovirului și de administrarea concomitentă cu ciclosporina.

Efectul complet de inducere poate să apară după 10-14 zile de tratament cu letermovir. Timpul necesar unui anumit medicament pentru a ajunge la starea de echilibru va influența, de asemenea, timpul necesar pentru a influența complet concentrațiile plasmatice.

In vitro, letermovir este un inhibitor al enzimelor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 și OAT3, la concentrații plasmatice relevante *in vivo*. *In vivo*, sunt disponibile studii care investighează efectul net asupra CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3, suplimentar enzimei CYP2C19. *In vivo*, efectul net asupra celorlalte enzime și transportori enumerați nu este cunoscut. Informații detaliate sunt prezentate mai jos.

Nu se cunoaște dacă letermovir poate influența expunerea la piperacilină/tazobactam, amfotericină B și micafungină. Interacțiunea potențială dintre letermovir și aceste medicamente nu a fost investigată. Există un risc teoretic de expunere redusă, ca urmare a inducerii, dar, în prezent, magnitudinea efectului și respectiv, relevanța clinică nu sunt cunoscute.

Medicamente metabolizate de CYP3A

In vivo, letermovir este un inhibitor moderat al CYP3A. Administrarea PREVYMIS concomitent cu midazolam (un substrat al CYP3A) administrat pe cale orală determină creșterea de 2-3 ori a concentrațiilor plasmatice de midazolam. Administrarea concomitentă a PREVYMIS poate genera creșteri relevante clinic ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și care sunt substraturi ale CYP3A (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

-Exemplele de astfel de medicamente includ anumite medicamente imunosupresoare (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus), inhibitori de HMG-CoA reductază și amiodaronă (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă cu pimozidă și alcalozi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Magnitudinea efectului de inducere a CYP3A depinde de calea de administrare a letermovirului și de administrarea concomitentă cu ciclosporina.

Din cauza inhibării dependente de timp și a inducerii simultane, este posibil ca efectul inhibitor enzimatic net să nu poată fi atins decât după 10-14 zile. Timpul necesar unui anumit medicament administrat concomitent pentru atingerea stării de echilibru va influența, de asemenea, timpul necesar atingerii concentrațiilor plasmatice care să determine efectul terapeutic maxim. Efectul inhibitor va dispărea după 10-14 zile de la terminarea tratamentului. Dacă monitorizarea este luată în considerare, aceasta este recomandată în primele 2 săptămâni după inițierea și oprirea tratamentului cu letermovir (vezi pct. 4.4), precum și după schimbarea modului de administrare a letermovir.

Medicamente transportate de către OATP1B1/3

Letermovir este un inhibitor al transportorilor OATP1B1/3. Administrarea PREVYMIS poate genera o creștere relevantă clinic a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și care sunt substraturi ale OATP1B1/3.

-Exemplele de astfel de medicamente includ inhibitori de HMG-CoA reductază, fexofenadină, repaglinidă și gliburidă (vezi Tabelul 1). Comparând schemele terapeutice de administrare a dozelor de letermovir utilizat fără ciclosporină, efectul este mai pronunțat după administrarea intravenoasă decât după administrarea orală a letermovirului.

Este posibil ca magnitudinea inhibării OATP1B1/3, cu efect asupra medicamentelor administrate concomitent, să fie mai mare atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină (un inhibitor potent al OATP1B1/3). Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul în care schema de administrare a dozelor de letermovir este modificată în timpul tratamentului concomitent cu un substrat al OATP1B1/3.

Medicamente metabolizate de CYP2C9 și/sau CYP2C19

Administrarea PREVYMIS concomitent cu voriconazol (un substrat al CYP2C19) determină scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de voriconazol, indicând faptul că letermovir este un inductor al CYP2C19. Este posibil ca CYP2C9 să fie, de asemenea, indus. Letermovirul are potențialul de a reduce expunerea la substraturile CYP2C9 și/sau CYP2C19 și, posibil, să determine concentrații plasmatice mai mici decât cele terapeutice.

-Exemplele de astfel de medicamente includ warfarină, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidină, tolbutamidă (vezi Tabelul 1).

Se preconizează ca efectul să fie mai puțin pronunțat atunci când letermovir este administrat pe cale orală, fără ciclosporină, decât în cazul în care letermovir este administrat pe cale intravenoasă cu sau fără ciclosporină, sau letermovir este administrat pe cale orală concomitent cu ciclosporină. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când schema terapeutică de administrare a dozelor de letermovir este schimbată în timpul tratamentului concomitent cu un substrat CYP2C9 sau CYP2C19. De asemenea, a se vedea, mai sus, informațiile generale privind efectul inductor, referitoare la evoluția în timp a interacțiunii.

Medicamente metabolizate de CYP2C8

In vitro, letermovir inhibă CYP2C8, dar datorită potențialului său inductor poate de asemenea să și inducă CYP2C8. *In vivo*, efectul net nu este cunoscut.

-Un exemplu de astfel de medicament, eliminat în principal de către CYP2C8 este reprezentat de repaglinidă (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă de repaglinidă și letermovir utilizat cu sau fără ciclosporină nu este recomandată.

Medicamente transportate de către gp-P la nivelul intestinului

Letermovir este un inductor al gp-P intestinale. Administrarea PREVYMIS poate determina scăderi semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt transportate în mod semnificativ de către gp-P la nivel intestinal, cum sunt dabigatran și sofosbuvir.

Medicamente metabolizate de către CYP2B6, UGT1A1 sau transportate de către BCRP sau OATP2B1

In vivo, letermovirul este, în general, un inductor, dar, *in vitro* s-a observat că are și efect inhibitor asupra CYP2B6, UGT1A1, BCRP și OATP2B1. *In vivo*, efectul net nu este cunoscut. Prin urmare, concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori, pot crește sau scădea atunci când sunt administrate concomitent cu letermovir. Monitorizarea suplimentară poate fi recomandată; consultați informațiile de prescriere pentru astfel de medicamente.

-Exemplele de medicamente care sunt metabolizate de către CYP2B6 includ bupropionă.

-Exemplele de medicamente care sunt metabolizate de către UGT1A1 includ raltegravir și dolutegravir.

-Exemplele de medicamente care sunt transportate de către BCRP includ rosuvastatină și sulfasalazină.

-Un exemplu de medicament transportat de către OATP2B1 este celiprolol.

Medicamente transportate de către transportorul renal OAT3

Datele *in vitro* indică faptul că letermovir este un inhibitor al OAT3; prin urmare, *in vivo*, letermovir poate fi un inhibitor al OAT3. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de către OAT3 pot fi crescute.

-Exemplele de medicamente care sunt transportate de către OAT3 includ ciprofloxacina, tenofovir, imipenem, și cilastatină.

Informații generale

În cazul în care, din cauza tratamentului cu PREVYMIS, sunt efectuate ajustări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent, dozele respective trebuie reajustate după încheierea tratamentului cu PREVYMIS. De asemenea, la schimbarea căii de administrare sau a medicamentului imunosupresor administrat concomitent poate fi necesară o ajustare a dozei.

Tabelul 1 conține o listă a interacțiunilor medicamentoase stabilite sau posibil semnificative clinic. Interacțiunile medicamentoase descrise sunt bazate pe studiile realizate cu PREVYMIS sau sunt interacțiuni medicamentoase estimate ca posibile în cazul utilizării PREVYMIS (vezi pct. 4.3, 4.4, 5.1 și 5.2).

Tabelul 1: Interacțiuni și recomandări privind doza administrată în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente. Trebuie luat în considerare faptul că tabelul nu este exhaustiv, dar oferă exemple de interacțiuni relevante clinic. A se vedea, de asemenea, mai sus, textul general privind interacțiunile medicament-medicament (DDI – drug-drug interactions).*

Dacă nu este specificat altfel, studiile de interacțiune au fost efectuate cu letermovir administrat pe cale orală, fără ciclosporină. Vă rugăm să luați în considerare faptul că potențialul de interacțiune și consecințele clinice pot fi diferite atunci când letermovir este administrat oral sau intravenos, sau dacă este administrat concomitent cu ciclosporină. Recomandarea privind administrarea concomitentă trebuie reevaluată dacă este modificată calea de administrare sau este schimbat medicamentul imunosupresor administrat concomitent.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Antibiotice		
nafcilină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Nafcilina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu nafcilină.
Antifungice		

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
fluconazol (400 mg doză unică)/letermovir (480 mg doză unică)	↔ fluconazol ASC 1,03 (0,99, 1,08) C _{max} 0,95 (0,92, 0,99) ↔ letermovir ASC 1,11 (1,01, 1,23) C _{max} 1,06 (0,93, 1,21) Interacțiunea la starea de echilibru nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Nu este necesară ajustarea dozei.
itraconazol (200 mg administrat oral o dată pe zi)/letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	↔ itraconazol ASC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir ASC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Nu este necesară ajustarea dozei.
posaconazol [‡] (300 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	↔ posaconazol ASC 0,98 (0,82, 1,17) C _{max} 1,11 (0,95, 1,29)	Nu este necesară ajustarea dozei.
voriconazol [‡] (200 mg administrat de 2 ori pe zi)/ letermovir (480 mg zilnic)	↓ voriconazol ASC 0,56 (0,51, 0,62) C _{max} 0,61 (0,53, 0,71) (inducere a CYP2C9/19)	În cazul în care este necesară administrarea concomitentă, este recomandată monitorizarea atentă (TDM) a efectului terapeutic al voriconazolului în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir , cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir sau a medicamentelor imunosupresoare utilizate concomitent.
Antimicobacteriene		
rifabutină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Rifabutina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu rifabutină.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
rifampicină		<p>Administrarea de doze repetate de rifampicină poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir.</p> <p>Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu rifampicină.</p>
(600 mg doză unică administrată oral)/letermovir (480 mg doză unică administrată oral)	<p>↔ letermovir ASC 2,03 (1,84, 2,26) C_{max} 1,59 (1,46, 1,74) C₂₄ 2,01 (1,59, 2,54)</p> <p>(inhibare a OATP1B1/3 și/sau gp-P)</p>	
(600 mg doză unică administrată intravenos)/letermovir (480 mg doză unică administrată oral)	<p>↔ letermovir ASC 1,58 (1,38, 1,81) C_{max} 1,37 (1,16, 1,61) C₂₄ 0,78 (0,65, 0,93)</p> <p>(inhibare a OATP1B1/3 și/sau gp-P)</p>	
(600 mg administrat oral o dată pe zi)/letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	<p>↓ letermovir ASC 0,81 (0,67, 0,98) C_{max} 1,01 (0,79, 1,28) C₂₄ 0,14 (0,11, 0,19)</p> <p>(Cumulare a inhibării OATP1B1/3 și/sau gp-P și a inducerii gp-P/UGT)</p>	
(600 mg administrat oral o dată pe zi (după 24 ore de la administrarea rifampicinei)) [§] /letermovir (480 mg administrat oral o dată pe zi)	<p>↓ letermovir ASC 0,15 (0,13, 0,17) C_{max} 0,27 (0,22, 0,31) C₂₄ 0,09 (0,06, 0,12)</p> <p>(inducere a gp-P/UGT)</p>	
Antipsihotice		
tioridazină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Efect anticipat: ↓ letermovir</p> <p>(inducere a gp-P/UGT)</p>	<p>Tioridazina poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir.</p> <p>Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu tioridazină.</p>
Antagoniști ai endotelinei		
bosentan	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Efect anticipat: ↓ letermovir</p> <p>(inducere a gp-P/UGT)</p>	<p>Bosentan poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir.</p> <p>Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu bosentan.</p>
Antivirale		
aciclovir [‡] (400 mg doză unică)/letermovir (480 mg zilnic)	<p>↔ aciclovir ASC 1,02 (0,87, 1,2) C_{max} 0,82 (0,71, 0,93)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
valaciclovir	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ valaciclovir	Nu este necesară ajustarea dozei.
Produse din plante		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Sunătoarea poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de letermovir. Administrarea PREVYMIS concomitent cu sunătoare este contraindicată.
Medicamente anti-HIV		
efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT) ↑ or ↓ efavirenz (inhibare sau inducere a CYP2B6)	Efavirenz poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu efavirenz.
etravirină, nevirapină, ritonavir, lopinavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Aceste medicamente antivirale pot determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu aceste medicamente antivirale.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Inhibitori de HMG-CoA reductază		
atorvastatină [‡] (20 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↑ atorvastatină ASC 3,29 (2,84, 3,82) C_{max} 2,17 (1,76, 2,67)</p> <p>(inhibare a CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopatia. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic în cazul administrării concomitente cu PREVYMIS[#].</p> <p>Deși nu a fost studiată, în cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, se preconizează ca mărimea creșterii concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei să fie mai mare decât în cazul administrării PREVYMIS în monoterapie.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, administrarea de atorvastatină este contraindicată.</p>
simvastatină, pitavastatină, rosuvastatină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ inhibitori de HMG-CoA reductază</p> <p>(inhibare a CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Letermovir poate determina creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestor statine. Nu este recomandată administrarea concomitentă cu PREVYMIS utilizat în monoterapie.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină nu este recomandată administrarea de statine.</p>

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
fluvastatină, pravastatină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ inhibitori de HMG-CoA reductază</p> <p>(inhibare a OATP1B1/3 și/sau BCRP)</p>	<p>Letermovir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale statinelor.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu aceste statine poate fi necesară o ajustare a dozei de statină[#]. Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopia.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, nu este recomandată administrarea pravastinei, iar pentru fluvastatină poate fi necesară o reducere a dozei. Se recomandă monitorizarea atentă pentru evenimente adverse asociate tratamentului cu statine, precum miopia.</p>
Imunosupresoare		
ciclosporină (50 mg doză unică)/ letermovir (240 mg zilnic)	<p>↑ ciclosporină ASC 1,66 (1,51, 1,82) C_{max} 1,08 (0,97, 1,19)</p> <p>(inhibare a CYP3A)</p>	<p>În cazul în care PREVYMIS este administrat concomitent cu o ciclosporină, doza de PREVYMIS trebuie scăzută până la 240 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 și 5.1).</p>
ciclosporină (200 mg doză unică)/ letermovir (240 mg zilnic)	<p>↑ letermovir ASC 2,11 (1,97, 2,26) C_{max} 1,48 (1,33, 1,65)</p> <p>(inhibare a OATP1B1/3)</p>	<p>Concentrațiile de ciclosporină din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului și ulterior după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de ciclosporină trebuie ajustată corespunzător[#].</p>
micofenolat de mofetil (1 g doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↔ acid micofenolic ASC 1,08 (0,97, 1,20) C_{max} 0,96 (0,82, 1,12)</p> <p>↔ letermovir ASC 1,18 (1,04, 1,32) C_{max} 1,11 (0,92, 1,34)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice[†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
sirolimus [‡] (2 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↑ sirolimus ASC 3,40 (3,01, 3,85) C_{max} 2,76 (2,48, 3,06)</p> <p>(inhibare a CYP3A)</p> <p>Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir</p>	<p>Concentrațiile de sirolimus din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului, la schimbarea căii de administrare a PREVYMIS și ulterior, după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de sirolimus trebuie ajustată corespunzător[#]. Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice de sirolimus la inițierea și întreruperea tratamentului cu ciclosporină administrată concomitent cu PREVYMIS.</p> <p>În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină consultați, de asemenea, informațiile de prescriere ale sirolimus pentru recomandări specifice privind dozele în cazul administrării sirolimus împreună cu ciclosporină.</p> <p>Atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină, magnitudinea creșterii concentrațiilor plasmatice de sirolimus poate fi mai mare, comparativ cu administrarea PREVYMIS în monoterapie.</p>
tacrolimus (5 mg doză unică)/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↑ tacrolimus ASC 2,42 (2,04, 2,88) C_{max} 1,57 (1,32, 1,86) (inhibare a CYP3A)</p>	<p>Concentrațiile de tacrolimus din sânge trebuie monitorizate frecvent în timpul tratamentului, la schimbarea modului de administrare a PREVYMIS și ulterior după întreruperea tratamentului cu PREVYMIS, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată corespunzător[#].</p>
tacrolimus (5 mg doză unică)/ letermovir (80 mg de 2 ori pe zi)	<p>↔ letermovir ASC 1,02 (0,97, 1,07) C_{max} 0,92 (0,84, 1,00)</p>	
Contraceptive cu administrare orală		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) doză unică/ letermovir (480 mg zilnic)	<p>↔ EE ASC 1,42 (1,32, 1,52) C_{max} 0,89 (0,83, 0,96)</p> <p>↔ LNG ASC 1,36 (1,30, 1,43) C_{max} 0,95 (0,86, 1,04)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Alte contraceptive cu administrare orală, cu efect sistemic de tip steroidian	Risc de ↓ a contraceptivelor cu efect sistemic de tip steroidian	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale contraceptivelor cu efect sistemic de tip steroidian, cu administrare orală, afectând astfel eficacitatea acestora. Pentru a asigura un efect contraceptiv adecvat, în cazul utilizării contraceptivelor orale, trebuie alese medicamente care conțin EE sau LNG.
Medicamente antidiabetice		
repaglinidă	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ sau ↓ repaglinidă (inducere a CYP2C8, inhibare a CYP2C8 și OATP1B)	Letermovir poate determina creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice de repaglinidă (efectul net nu este cunoscut). Nu este recomandată administrarea concomitentă. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină, se preconizează creșterea concentrațiilor plasmatice ale repaglinidei, ca urmare a inhibării suplimentare a OATP1B de către ciclosporină. Administrarea concomitentă nu este recomandată [#] .
gliburidă	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ gliburidă (inhibare a OATP1B1/3, inhibare a CYP3A, inducere a CYP2C9)	Letermovir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de gliburidă. Se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir, cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină consultați, de asemenea, informațiile de prescriere ale gliburidei pentru recomandări specifice privind dozele.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Medicamente antiepileptice (a se vedea, de asemenea, textul general)		
Carbamazepină, fenobarbital	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Carbamazepina sau fenobarbitalul pot determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital.
fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT) ↓ fenitoină (inducere a CYP2C9/19)	Fenitoina poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de letermovir. Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de fenitoină. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu fenitoină.
Medicamente anticoagulante orale		
warfarină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ warfarină (inducere a CYP2C9)	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice ale warfarinei. Raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat frecvent pe perioada în care warfarina este administrată concomitent cu tratamentul cu PREVYMIS [#] . Se recomandă monitorizarea în primele 2 săptămâni de la inițierea sau finalizarea tratamentului cu letermovir, cât și după schimbarea căii de administrare a letermovir sau a medicamentului imunosupresor.
dabigatran	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ dabigatran (inducere a gp-P intestinală)	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice ale dabigatranului și poate scădea eficacitatea acestuia. Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității dabigatranului. Dabigatran este contraindicat atunci când PREVYMIS este administrat concomitent cu ciclosporină.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Sedative		
<p>midazolam (1 mg doză unică administrată intravenos)/ letermovir (240 mg administrat oral o dată pe zi)</p> <p>midazolam (2 mg doză unică administrată oral)/ letermovir (240 mg administrat oral o dată pe zi)</p>	<p>↑ midazolam intravenos: ASC 1,47 (1,37, 1,58) C_{max} 1,05 (0,94, 1,17)</p> <p>Administrare orală: ASC 2,25 (2,04, 2,48) C_{max} 1,72 (1,55, 1,92)</p> <p>(inhibare a CYP3A)</p>	<p>În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu midazolam, trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă pentru simptomele de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam[#]. Concentrațiile plasmatiche de midazolam pot fi mai mari atunci când midazolam este administrat concomitent cu letermovir în doza clinică recomandată, comparativ cu letermovir administrat în doza studiată.</p>
Agoniști ai receptorilor opioizi		
<p>Exemple: alfentanil, fentanil</p>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ medicamente opioide metabolizate de CYP3A</p> <p>(inhibare a CYP3A)</p>	<p>Pe durata administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariția reacțiilor adverse corelate cu aceste medicamente. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei pentru medicamentele opioide metabolizate de către CYP3A[#] (vezi pct. 4.4). Monitorizarea se recomandă, de asemenea, la schimbarea căii de administrare. În cazul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină magnitudinea creșterii concentrațiilor plasmatiche ale medicamentelor opioide metabolizate de către CYP3A poate fi mai mare.</p> <p>În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu ciclosporină și fentanil sau alfentanil trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă pentru simptomele de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Consultați informațiile de prescriere ale medicamentelor respective (vezi pct. 4.4).</p>

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Medicamente antiaritmice		
amiodaronă	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ amiodaronă (inhibarea în special a CYP3A și inhibare sau inducere a CYP2C8)	Letermovir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale amiodaronei. În timpul administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse corelate cu amiodarona. În cazul în care amiodarona este administrată concomitent cu PREVYMIS trebuie efectuată monitorizarea concentrațiilor plasmatice de amiodaronă în mod regulat [#] .
chinidină	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↑ chinidină (inhibare a CYP3A)	Letermovir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale chinidinei. În timpul administrării PREVYMIS concomitent cu chinidina trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă. Consultați informațiile de prescriere referitoare la medicamentele respective [#] .
Medicamente pentru afecțiuni cardiovasculare		
digoxină [‡] (0,5 mg doză unică)/ letermovir (240 mg de două ori pe zi)	↔ digoxină ASC 0,88 (0,80, 0,96) C _{max} 0,75 (0,63, 0,89) (inducere a gp-P)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitori ai pompei de protoni		
omeprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓omeprazol (inducere a CYP2C19) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor substrat pentru CYP2C19. Poate fi necesară o monitorizare clinică și ajustarea dozei.
pantoprazol	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓pantoprazol (posibil ca urmare a inducerii CYP2C19) Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↔ letermovir	Letermovir poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor substrat pentru CYP2C19. Poate fi necesară o monitorizare clinică și ajustarea dozei.

Medicament administrat concomitent	Efectul asupra concentrației plasmatice [†] Raportul mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} (mecanism de acțiune probabil)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu PREVYMIS
Medicamente care promovează starea de veghe		
modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. Efect anticipat: ↓ letermovir (inducere a gp-P/UGT)	Modafinil poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de letermovir. Nu este recomandată administrarea PREVYMIS concomitent cu modafinil.
<p>*Acest tabel nu este exhaustiv. [†] ↓ =scădere, ↑ =creștere ↔ =fără modificări clinice relevante [‡] Studiu de interacțiune unidirecțională care a evaluat efectul letermovir asupra medicamentului administrat concomitent. [§] Aceste date reprezintă efectul rifampicinei asupra letermovirului după 24 ore de la ultima doză de rifampicină. [#]Consultați informațiile de prescriere pentru medicamentul respectiv.</p>		

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea letermovir la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).
PREVYMIS nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă letermovir se excretă în laptele uman.
La animale, datele farmacodinamice/toxicologice disponibile au arătat că letermovir se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.3).
Un risc la nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.
Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/amânarea tratamentului cu PREVYMIS, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra fertilității la femelele șobolan. Au fost observate toxicitate testiculară ireversibilă și efecte asupra fertilității la șobolanii masculi, însă nu și la masculii de șoarece sau maimuțe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

PREVYMIS poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La anumiți pacienți, în timpul tratamentului cu PREVYMIS au fost raportate fatigabilitate și

vertij, care pot influența capacitatea unui pacient de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței utilizării PREVYMIS s-a bazat pe trei studii clinice de fază 3.

TCSH

În cadrul P001, la 565 pacienți cu TCSH s-a administrat PREVYMIS sau placebo până în săptămâna 14 după transplant, iar siguranța a fost urmărită până în săptămâna 24 după transplant (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, apărute la cel puțin 1% dintre subiecții grupului în care s-a administrat PREVYMIS cu o frecvență mai mare decât în cazul administrării de placebo au fost: greață (7,2%), diaree (2,4%) și vărsături (1,9%). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea administrării PREVYMIS au fost: greață (1,6%), vărsături (0,8%) și dureri abdominale (0,5%).

În cadrul P040, la 218 pacienți la care s-a efectuat TCSH s-a administrat PREVYMIS sau placebo din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH, iar siguranța a fost urmărită până în săptămâna 48 după TCSH (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse raportate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al PREVYMIS, așa cum a fost caracterizat în studiul P001.

Transplant de rinichi

În cadrul P002, la 292 pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi s-a administrat PREVYMIS până în săptămâna 28 (~200 zile) după transplant (vezi pct. 5.1).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse prezentate în continuare au fost identificate la pacienții cărora li s-a administrat PREVYMIS în cadrul studiilor clinice. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2: Reacțiile adverse identificate în cazul administrării PREVYMIS

Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Mai puțin frecvente	apetit alimentar scăzut
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Mai puțin frecvente	disgeuzie, cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Mai puțin frecvente	vertij
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	greață, diaree, vărsături
Mai puțin frecvente	dureri abdominale
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Mai puțin frecvente	valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mai puțin frecvente	spasme musculare
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Mai puțin frecvente	valori crescute ale creatininei sanguine
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Mai puțin frecvente	oboseală, edem periferic

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu PREVYMIS la om. În timpul studiilor clinice de fază 1, la 86 de subiecți sănătoși s-au administrat doze de PREVYMIS care au variat între 720 mg/zi și 1440 mg/zi, pe o perioadă de până la 14 zile. Profilul de reacții adverse a fost similar cu cel observat în cazul utilizării dozei terapeutice de 480 mg/zi. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu PREVYMIS. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru apariția de reacții adverse și să se instituie un tratament simptomatic adecvat.

Nu se cunoaște dacă dializa va avea ca rezultat eliminarea semnificativă a PREVYMIS din circulația sistemică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AX18

Mecanism de acțiune

Letermovir inhibă complexul terminază ADN CMV care este necesar pentru scindarea și recombinarea ADN-ului viral rezultat. Letermovir afectează procesul de formare a unor genomuri cu lungime corespunzătoare din punct de vedere al numărului de gene și interferează cu maturizarea virionului.

Activitatea antivirală

Valoarea mediană a concentrației eficiente 50% (CE_{50}) de letermovir împotriva unei colecții de izolate clinice de CMV pe un model de cultură celulară infectată a fost de 2,1 nM (interval=0,7 nM până la 6,1 nM, n=74).

Rezistența virală

Pe culturi celulare

Genele UL51, UL56 și UL89 ale CMV codifică subunitățile terminazei ADN CMV. În culturile celulare au fost confirmate tulpinile mutante CMV cu susceptibilitate redusă la letermovir. Valorile CE_{50} pentru tulpinile mutante CMV recombinant care au exprimat substituții asociate pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) și pUL89 (N320H, D344E) au fost de 1,6 până la <10 ori mai mari decât cele înregistrate pentru virusul sălbatic de referință; este puțin probabil ca aceste substituții să fie semnificative clinic. Valorile CE_{50} pentru tulpinile mutante CMV recombinant care au exprimat substituție pUL51 A95V sau substituții pUL56 N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S și R369T au fost de 10 până la 9300 ori mai mari decât cele înregistrate pentru virusul sălbatic de referință; unele dintre aceste substituții au fost observate la pacienți la care tratamentul profilactic a eșuat în cadrul studiilor clinice (vezi mai jos).

În cadrul studiilor clinice

În cadrul unui studiu clinic de fază 2b care a evaluat administrarea de letermovir în doze de 60, 120 sau 240 mg/zi sau placebo, pe o perioadă de până la 84 de zile, care a inclus 131 de pacienți cu TCSH, a fost efectuată analiza ADN secvențială a unei regiuni selectate de pe gena UL56 (aminoacizii 231-369) pe probele obținute de la 12 subiecți cărora li s-a administrat letermovir, la care tratamentul profilactic a eșuat și pentru care erau disponibile probe în vederea analizei. La un subiect (cărui i s-a administrat doza de 60 mg/zi) a fost depistată prezența unei variante genotipice (VG) rezistentă la letermovir (V236M).

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P001) s-a efectuat o analiză ADN secvențială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL56 și UL89 pe probele obținute de la 40 de subiecți din populația FAS (*full analysis set*, FAS), cărora li s-a administrat letermovir, care au prezentat eșec la tratamentul profilactic și pentru care erau disponibile probe în vederea analizei. La doi subiecți s-a depistat prezența unor VG rezistente la letermovir, ambii cu substituții asociate pUL56. Unul dintre subiecți a prezentat substituția V236M iar celălalt subiect a prezentat substituția E237G. Un alt subiect, care a avut ADN CMV detectabil inițial (și ca urmare nu a fost din populația FAS), a avut substituții pUL56, C325W și R369T, detectate după oprirea administrării letermovir.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P040) s-a efectuat o analiză ADN secvențială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL51, UL56 și UL89 pe probele obținute de la 32 de subiecți (indiferent de grupul de tratament), care au prezentat eșec la tratamentul profilactic sau care au întrerupt precoce tratamentul, cu prezența viremiei CMV. Nu au fost detectate substituții asociate rezistenței la letermovir peste limita validată de testare de 5%.

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P002) s-a efectuat o analiză ADN secvențială a regiunilor integrale de codificare ale genelor UL51, UL56 și UL89 pe probele obținute de la 52 de subiecți cărora li s-a administrat letermovir, care au prezentat boală indusă de CMV sau care au întrerupt precoce tratamentul, cu prezența viremiei CMV. Nu au fost detectate substituții asociate rezistenței la letermovir peste limita validată de testare de 5%.

Rezistență încrucișată

Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate la medicamente cu mecanism de acțiune diferit. Letermovir este complet activ împotriva populațiilor virale cu substituții care conferă rezistență la

inhibitorii de polimerază ADN CMV (ganciclovir, cidofovir și foscarnet). O serie de tulpini CMV recombinant cu substituții ce conferă rezistență la letermovir a fost susceptibilă complet la cidofovir, foscarnet și ganciclovir cu excepția unei tulpini recombinante cu substituția pUL56 E237G, care conferă o reducere a susceptibilității la ganciclovir de 2,1 ori față de virusul sălbatic.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul letermovir administrat intravenos în doze de până la 960 mg asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic riguros privind intervalul QT, de tip randomizat, cu doză unică, controlat cu placebo și comparator activ (moxifloxacină 400 mg pe cale orală) cu protocol încrucișat și 4 perioade, efectuat la 38 subiecți sănătoși. Letermovir nu prelungeste într-o măsură semnificativă clinic intervalul QTc după administrarea intravenoasă a dozei de 960 mg, care determină concentrații plasmatiche de aproximativ 2 ori mai mari decât doza de 480 mg administrată intravenos.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH)

P001: Profilaxia până în săptămâna 14 (~100 zile) după TCSH

Pentru evaluarea profilaxiei cu letermovir ca strategie de prevenție a infecției sau bolii cauzate de CMV, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P001) multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat TCSH alogen. Subiecții au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie letermovir în doză de 480 mg o dată pe zi, doza fiind ajustată la 240 mg în cazul asocierii cu ciclosporină, fie placebo. Randomizarea a fost stratificată pe centre de investigație clinică și în funcție de riscul de reactivare a CMV (crescut comparativ cu scăzut) la momentul înrolării în studiu. Tratamentul cu letermovir a fost inițiat după TCSH (ziua 0-28 după TCSH) și continuat până în săptămâna 14 după TCSH. Letermovir a fost administrat pe cale orală sau intravenoasă; doza de letermovir a fost aceeași, indiferent de calea de administrare. Subiecții au fost monitorizați până în săptămâna 24 după TCSH pentru criteriile finale principale de evaluare a eficacității, cu prelungirea perioadei de urmărire până în săptămâna 48 după TCSH.

Subiecții au fost monitorizați pentru complexul ADN CMV săptămânal până în săptămâna 14 după TCSH și apoi la fiecare două săptămâni până în săptămâna 24 după TCSH, cu inițierea tratamentului profilactic standard pentru ADN CMV atunci când viremia ADN CMV a fost considerată semnificativă clinic. Subiecții au continuat să fie monitorizați până în săptămâna 48 după TCSH.

Din totalul celor 565 de subiecți incluși în studiu, 373 de subiecți au fost tratați cu letermovir (dintre care 99 de subiecți au fost tratați cu cel puțin o doză intravenoasă) și la 192 de subiecți s-a administrat placebo (dintre care la 48 de subiecți s-a administrat cel puțin o doză intravenoasă). Intervalul de timp median până la inițierea tratamentului cu letermovir a fost de 9 zile după operația de transplant. La o proporție de 37% dintre subiecți s-a realizat grefeala la momentul înrolării. Vârsta mediană a fost de 54 ani (interval: 18-78 ani); 56 (15%) dintre subiecți au avut 65 ani sau peste; 58% dintre participanți erau de sex masculin; 82% erau caucazieni; 10% erau asiatici; 2% aparțineau rasei negre; și 7% erau hispanici sau latino-americani. La momentul inițial, 50% dintre subiecți utilizau o schemă de tratament mieloablativ, 52% erau tratați cu ciclosporină și 42% erau tratați cu tacrolimus. Motivele principale cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost leucemia mieloidă acută (38%), sindromul mieloblastic (15%) și limfomul (13%). O proporție de 12% dintre subiecți erau pozitivi pentru ADN CMV la momentul înrolării.

La momentul inițial, 31% dintre subiecți prezentau risc înalt de reactivare, definit printr-unul sau mai multe din criteriile următoare: donator cu profil al antigenului leucocitar uman înrudit (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) (frate/soră) și cu cel puțin o nepotrivire la nivelul unuia din următoarele trei locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B sau -DR, donator haploidentic; donator neînrudit cu cel puțin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele patru locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B, -C și -DRB1; utilizarea de sânge prelevat din cordonul ombilical ca sursă de celule stem; utilizarea

de grefe celulare *ex vivo* cu depleție a limfocitelor T; boală grefă-contra-gază (BGcG) cu severitate de grad 2, necesitând corticoterapie.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în infecția semnificativă clinic cu CMV, evaluat în studiul P001 a fost definit prin frecvența viremiei ADN CMV, justificând tratamentul profilactic (TP) anti-CMV sau prin apariția infecției cu CMV la nivelul organului țintă. A fost utilizată abordarea tratament nefinalizat = eșec (TN=E), conform căreia subiecții care au întrerupt participarea la studiu înainte de săptămâna 24 după TCSH sau care au avut un rezultat lipsă în săptămâna 24 după TCSH au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.

Letermovir a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidențiat în Tabelul 3. Diferența estimată între tratamente, de -23,5% a fost semnificativă statistic (valoare -p unilaterală <0,0001).

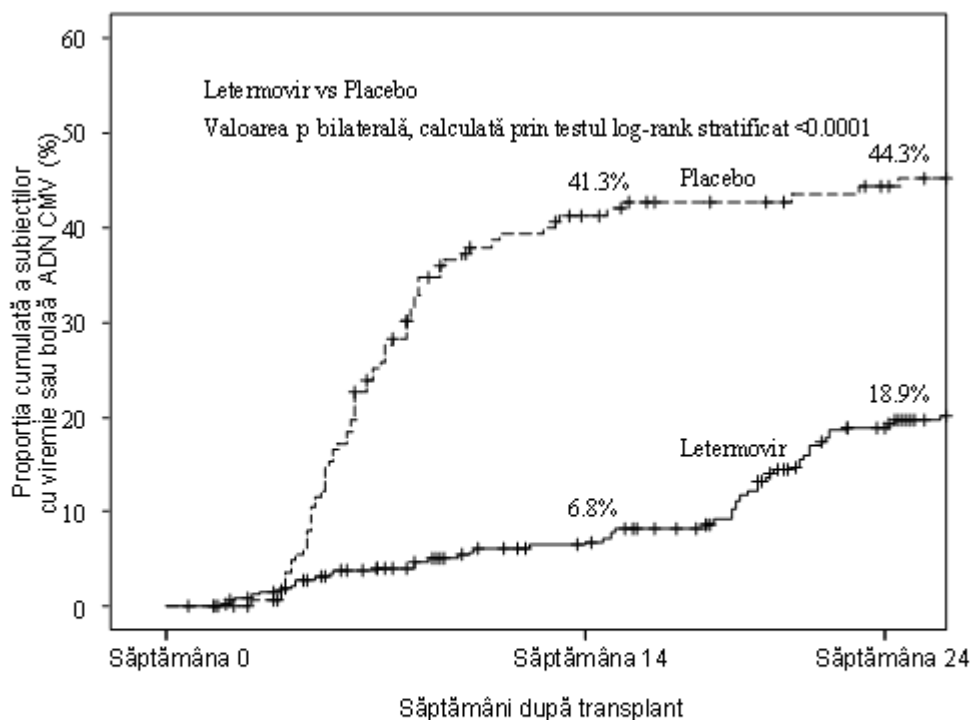
Tabelul 3: P001: Rezultate privind eficacitatea la pacienți la care s-a efectuat TCSH (abordare TN=E, populația FAS)

Parametru	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Criteriu final principal de evaluare a eficacității (Proporția subiecților cu eșec la tratamentul profilactic până în săptămâna 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivele eșecului†		
Infecție cu CMV semnificativă clinic	57 (17,5)	71 (41,8)
Viremie ADN CMV care justifică TP anti-CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Infecție cu CMV la nivelul organului țintă	5 (1,5)	3 (1,8)
Întreruperea participării la studiu înainte de săptămâna 24	56 (17,2)	27 (15,9)
Rezultat lipsă la vizita din săptămâna 24	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferența dintre tratamente ajustată în funcție de grup (Letermovir-Placebo)§		
Diferență (Î 95%)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
Valoare p	<0,0001	
<p>† Categoriile de eșec se exclud reciproc și sunt bazate pe ierarhia categoriilor în ordinea prezentată. § Î 95% și valoarea p pentru diferențele între tratamente din punct de vedere al proporției pacienților cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcție de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienți per braț de tratament pentru fiecare grup (cu risc crescut sau scăzut). A fost utilizată o valoare p unilaterală ≤0,0249 pentru declararea semnificației statistice. FAS=Full analysis set (setul complet de analiză); populația FAS include subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicamentul de studiu și exclude subiecții cu ADN CMV detectabil la momentul evaluării inițiale. Strategia de abordare a valorilor lipsă: Abordare tratament nefinalizat=eșec (TN=E). În cadrul abordării TN=E, eșecul a fost definit prin totalitatea subiecților cu infecție CMV semnificativă clinic sau care au întrerupt prematur participarea la studiu sau care au avut un rezultat lipsă până la intervalul de efectuare a vizitei din săptămâna 24. N = numărul de subiecți din fiecare grup de tratament. n (%) = numărul (proporția) de subiecți din fiecare subcategorie. Notă: Proporția subiecților cu viremie ADN CMV detectabilă în Ziua 1 care a dezvoltat infecție cu CMV semnificativă clinic în grupul în care s-a administrat letermovir a fost de 64,6% (31/48), comparativ cu 90,9% (20/22) în grupul în care s-a administrat placebo, până în săptămâna 24 după TCSH. Diferența estimată (Î 95% a diferenței) a fost de -26,1% (-45,9%, -6,3%), cu o valoare p nominală, unilaterală <0,0048.</p>		

Factorii asociați cu viremia ADN CMV apărută după săptămâna 14 după TCSH în rândul subiecților cărora li s-a administrat letermovir au inclus prezența riscului crescut de reactivare a CMV la

momentul inițial, prezența BGcG, utilizarea corticoterapiei, și statusul serologic CMV negativ al donatorului.

Figura 1: P001: Graficul Kaplan-Meier al intervalului de timp până la inițierea TP anti-CMV sau debutul infecției cu CMV la nivelul organului țintă până în săptămâna 24 după transplant la pacienții la care s-a efectuat TCSH (populația FAS)

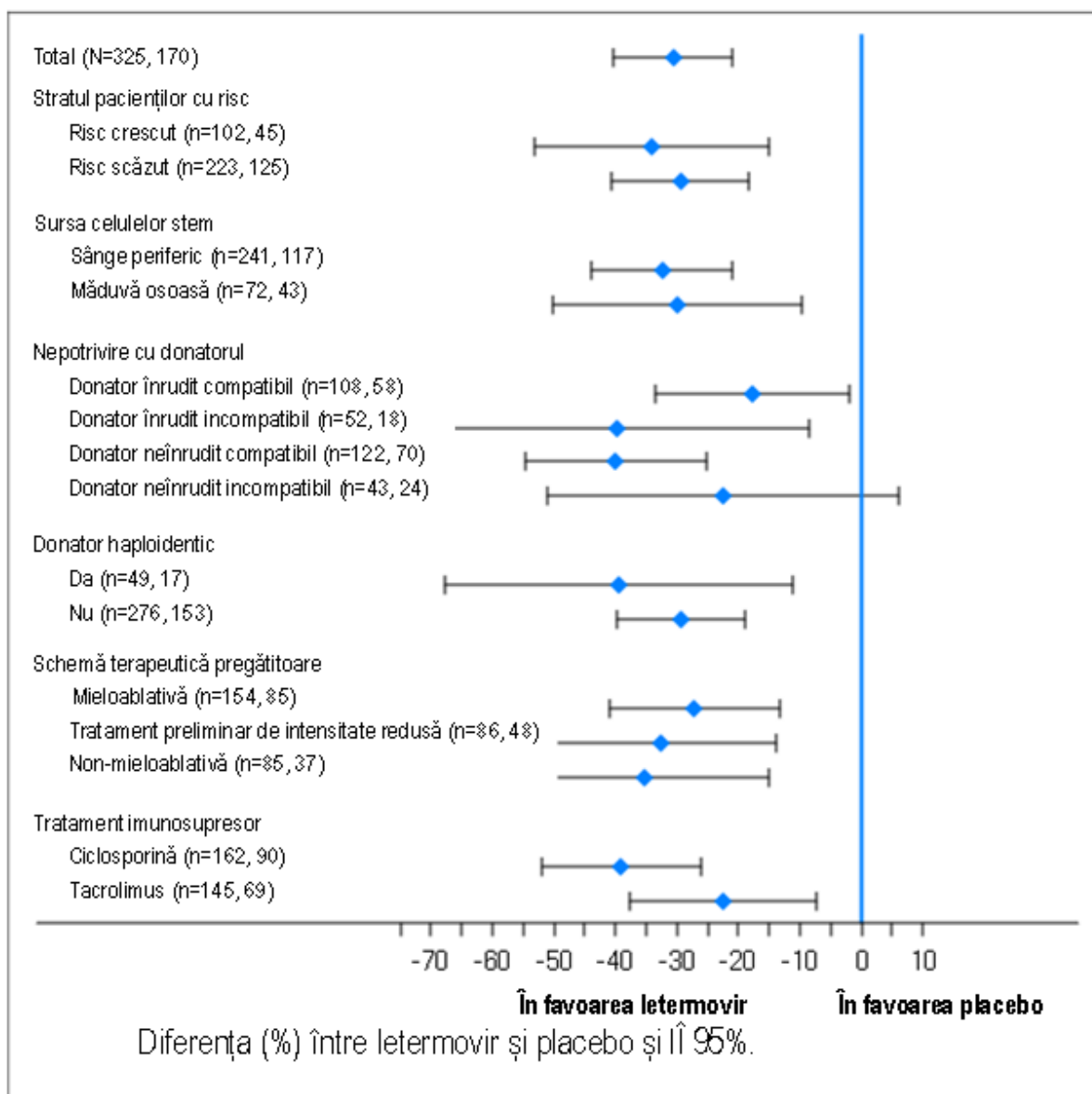


Număr de subiecți la risc			
—	Letemovir	325	270
- - -	Placebo	170	85
			212
			70

Nu au existat diferențe în ceea ce privește frecvența sau timpul până la grefare între grupul în care s-a administrat PREVYMIS și cel în care s-a administrat placebo.

Datele privind eficacitatea au fost considerabil în favoarea tratamentului cu letermovir, la toate subgrupurile de pacienți, inclusiv la cei cu risc scăzut și crescut de reactivare a infecției cu CMV, la cei la care s-au administrat scheme terapeutice pregătitoare și la cei la care s-au utilizat concomitent scheme terapeutice imunosupresoare (vezi Figura 2).

Figura 2: P001: Diagrama privind proporția subiecților cărora li s-a inițiat TP anti-CMV sau care prezintă infecție cu CMV la nivelul organului țintă până în săptămâna 24 după TCSH, pe grupurile selecționate (abordare DCO, populația FAS)



TN=E, Abordare tratament nefinalizat=eșec. În cadrul abordării TN=E, subiecții care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 24 după transplant sau care nu au avut un rezultat în săptămâna 24 după transplant, au fost considerați eșecuri.

P040: Profilaxia din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH

Eficacitatea extinderii profilaxiei cu letermovir din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH la pacienții cu risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 (P040) multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo efectuat la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat TCSH alogen. Subiecții eligibili care au finalizat profilaxia cu letermovir până la ~100 zile după TCSH au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra letermovir sau placebo din săptămâna 14 până în săptămâna 28 după TCSH. Subiecții au fost monitorizați până în săptămâna 28 după TCSH pentru criteriul final principal de evaluare a eficacității cu prelungirea perioadei de monitorizare în afara tratamentului până în săptămâna 48 după TCSH.

Din totalul celor 218 subiecți tratați, la 144 subiecți s-a administrat letermovir și la 74 subiecți s-a administrat placebo. Vârsta mediană a fost de 55 ani (interval: 20 până la 74 ani); 62% erau bărbați; 79% erau caucazieni; 11% erau asiatici; 2% aparțineau rasei negre; și 10% erau hispanici sau latino-americani. Motivele cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost leucemia mieloidă acută (42%), leucemia limfocitară acută (15%) și sindromul mielodisplazic (11%).

La intrarea în studiu, toți subiecții prezentau factori de risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV, 64% având doi sau mai mulți factori de risc. Factorii de risc au inclus: donator HLA înrudit (frate/soră) cu cel puțin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele trei locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B sau -DR; donator haploidentic; donator neînrușit cu cel puțin o nepotrivire la nivelul unuia dintre următoarele patru locusuri de la nivelul genei HLA: HLA-A, -B, -C și -DRB1; utilizarea de sânge prelevat din cordonul ombilical ca sursă de celule stem; utilizarea de grefe celulare *ex vivo* cu depleție a limfocitelor T; administrarea globulinei antitimocit; administrarea de alemtuzumab; administrarea prednisonului sistemic (sau echivalent) în doză de ≥ 1 mg/kg greutate corporală și zi.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității

Criteriul final principal de evaluare a eficacității evaluat în studiul P040 a fost incidența infecției semnificative clinic cu CMV până în săptămâna 28 după TCSH. Infecția semnificativ clinică cu CMV a fost definită fie ca apariția infecției cu CMV la nivelul organului țintă, fie inițierea TP anti-CMV pe baza viremiei CMV documentate și a stării clinice a subiectului. A fost utilizată abordarea Eșecului Observat (EO), în care subiecții care au dezvoltat o infecție semnificativă clinic cu CMV sau au întrerupt prematur studiul cu prezența viremiei au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.

Letemovir a demonstrat o eficacitate superioară față de placebo în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidențiat în Tabelul 4. Diferența estimată între tratamente, de -16,1%, a fost semnificativă statistic (valoarea p unilaterală=0,0005). Eficacitatea a favorizat în mod constant administrarea letermovir în cadrul subgrupurilor bazate pe caracteristicile subiectului (vârstă, sex, rasă) și a factorilor de risc pentru infecție tardivă și boală indusă de CMV.

Tabelul 4: P040: Rezultate privind eficacitatea la pacienții la care s-a efectuat TCSH cu risc de infecție tardivă și boală indusă de CMV (abordare EO, populația FAS)

Parametru	Letermovir (~200 zile letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 zile letermovir) (N=74) n (%)
Pacienți la care tratamentul a eșuat*	4 (2,8)	14 (18,9)
Infecție cu CMV semnificativă clinic până în săptămâna 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Inițierea TP pe baza viremiei CMV documentate	1 (0,7)	11 (14,9)
Infecție cu CMV la nivelul organului țintă	1 (0,7)	2 (2,7)
Au întrerupt prematur studiul cu prezența viremiei CMV înainte de săptămâna 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Diferența dintre tratamente ajustată în funcție de grup (letermovir (~200 zile letermovir)-Placebo (~100 zile letermovir))[‡]		
Diferență (Î 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
Valoare p	0,0005	

* Categoriile de eșec se exclud reciproc și sunt bazate pe ierarhia categoriilor în ordinea prezentată.
[†] Infecția cu CMV semnificativă clinic a fost definită ca infecție cu CMV la nivelul organului țintă (dovedită sau probabilă) sau inițierea TP pe baza viremiei CMV documentate și a stării clinice a subiectului.
[‡] Î 95% și valoarea p pentru diferențele între tratamente din punct de vedere al proporției pacienților cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcție de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienți per braț de tratament pentru fiecare grup (donator haploidemic da sau nu). A fost utilizată o valoare p unilaterală ≤0,0249 pentru declararea semnificației statistice.
Strategia de abordare a valorilor lipsă: abordarea Eșecului Observat (EO). În cadrul abordării EO, eșecul a fost definit prin totalitatea subiecților care au dezvoltat infecție cu CMV semnificativă clinic sau care au întrerupt prematur participarea la studiu cu prezența viremiei CMV din săptămâna 14 (~100 zile) până în săptămâna 28 (~200 zile) după TCSH.
N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament.
n (%)=numărul (proporția) de subiecți din fiecare subcategorie.

P002: Adulți CMV-seronegativi la care s-a efectuat transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-]

Pentru evaluarea profilaxiei cu letermovir ca strategie de prevenție a bolii cauzate de CMV la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de non-inferioritate de fază 3 (P002) multicentric, dublu-orb, controlat cu comparator activ, efectuat la adulți la care s-a efectuat transplant de rinichi cu risc crescut [D+/R-]. Subiecții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie letermovir, fie valganciclovir. Letermovir a fost administrat concomitent cu aciclovir. Valganciclovir a fost administrat concomitent cu un placebo pentru aciclovir. Randomizarea a fost stratificată prin administrarea sau neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilimfocitare puternic citolitice. Tratamentul cu letermovir sau valganciclovir a fost inițiat între ziua 0 și ziua 7 după transplantul de rinichi și continuat până în săptămâna 28 (~200 zile) după transplant. Subiecții au fost monitorizați până în săptămâna 52 după transplant.

Din totalul celor 589 subiecți tratați, la 292 subiecți s-a administrat letermovir și la 297 subiecți s-a

administrat valganciclovir. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval: 18 până la 82 ani); 72% erau bărbați; 84% erau caucazieni; 2% erau asiatici; 9% aparțineau rasei negre; 17% erau hispanici sau latino-americieni; și 60% au primit un rinichi de la un donator decedat. Motivele principale cele mai frecvente pentru realizarea transplantului au fost boala renală chistică congenitală (17%), hipertensiunea arterială (16%) și diabetul zaharat/nefropatia diabetică (14%).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității

Criteriul final principal de evaluare a eficacității evaluat în studiul P002 a fost incidența bolii induse de CMV (infecție cu CMV la nivelul organului țintă sau sindrom CMV, confirmate de un comitet de judecare independent) până în săptămâna 52 după transplant. A fost utilizată abordarea EO, în care subiecții care au întrerupt prematur participarea la studiu din orice motiv sau la care au lipsit date la momentul respectiv nu au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.

Letermovir a demonstrat non-inferioritate față de valganciclovir în cadrul analizei criteriului final principal, după cum este evidențiat în Tabelul 5.

Tabelul 5: P002 Rezultate privind eficacitatea la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi (abordare EO, populația FAS)

Parametru	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Boală indusă de CMV* până în săptămâna 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Diferența dintre tratamente ajustată în funcție de grup (Letermovir-Valganciclovir)[†] Diferență (ÎI 95%)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	
<p>* cazuri de boală indusă de CMV, confirmate de un comitet de judecare independent.</p> <p>[†] ÎI 95% pentru diferențele între tratamente din punct de vedere al proporției pacienților cu răspuns au fost calculate cu ajutorul metodei Mantel-Haenszel de ajustare a variabilelor în funcție de grup, în care diferența a fost ponderată în funcție de media armonică a dimensiunii eșantionului de pacienți per braț de tratament pentru fiecare grup (administrarea/neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilinfocitare puternic citolitice).</p> <p>[‡] Pe baza unei marje de non-inferioritate de 10%, letermovir este non-inferior față de valganciclovir. Strategia de abordare a valorilor lipsă: abordarea Eșecului Observat (EO). În cadrul abordării EO, participanții care au întrerupt prematur participarea la studiu din orice motiv nu au fost considerați pacienți la care tratamentul a eșuat.</p> <p>Notă: Subiecților randomizați în grupul de tratament cu letermovir li s-a administrat aciclovir pentru profilaxia infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHS) și virusul varicelo-zosterian (VVZ). Subiecților randomizați în grupul de tratament cu valganciclovir li s-a administrat un placebo pentru aciclovir.</p> <p>N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament.</p> <p>n (%)=numărul (proporția) de subiecți din fiecare subcategorie.</p>		

Eficacitatea a fost comparabilă în cadrul tuturor subgroupurilor, incluzând sexul, vârsta, rasa, regiunea și administrarea/neadministrarea, în timpul inducției, a imunoterapiei antilinfocitare puternic citolitice.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu PREVYMIS la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în profilaxia infecției cu virus citomegalic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, farmacocinetica letermovir a fost caracterizată ulterior administrării acestuia pe cale orală și intravenoasă. Expunerea la letermovir a crescut mai mult decât proporțional cu doza, atât în cazul administrării orale, cât și al celei intravenoase. Mecanismul de acțiune este reprezentat, probabil, de saturația/autoinhibarea OATP1B1/3. Farmacocinetica letermovir a fost, de asemenea, caracterizată după administrarea orală și intravenoasă la pacienți la care s-a efectuat TCSH (Tabelul 6) și după administrarea orală la pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi (Tabelul 7).

Subiecți sănătoși

Valorile mediei geometrice a ASC și C_{max} la starea de echilibru au fost de 71500 ng•oră/ml și, respectiv, de 13000 ng/ml, în cazul administrării pe cale orală a unei doze de letermovir de 480 mg o dată pe zi.

Letermovir a atins starea de echilibru într-un interval de 9 până la 10 zile, cu o rată a acumulării de 1,2 pentru ASC și de 1,0 pentru C_{max} .

Pacienții la care s-a efectuat TCSH

ASC pentru letermovir a fost estimată prin analize de farmacocinetică populațională pe baza datelor din studiul P001 de fază 3 (vezi Tabelul 6). Diferențele privind expunerea între schemele de tratament nu sunt relevante clinic; profilul de eficacitate a fost concordant pentru toate valorile de expunere observate în cadrul studiului P001.

Tabelul 6: Valorile ASC pentru letermovir (ng•oră/ml) la pacienții la care s-a efectuat TCSH

Schemă de tratament	Valoare mediană (Interval de predicție 90%)*
480 mg administrare orală, fără ciclosporină	34400 (16900, 73700)
480 mg administrare intravenoasă, fără ciclosporină	100000 (65300, 148000)
240 mg administrare orală, concomitent cu ciclosporină	60800 (28700, 122000)
240 mg administrare intravenoasă, concomitent cu ciclosporină	70300 (46200, 106000)
* Estimări post-hoc la nivelul populației din cadrul analizei de farmacocinetică populațională utilizând date din studiile de fază 3	

Pacienți la care s-a efectuat transplant de rinichi

ASC pentru letermovir a fost estimată prin analiză farmacocinetică populațională pe baza datelor din studiul P002 de fază 3 (vezi Tabelul 7). Profilul de eficacitate a fost concordant pentru toate valorile de expunere observate în cadrul studiului P002.

Tabelul 7: Valorile ASC pentru letermovir (ng•oră/ml) la pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi

Schemă de tratament	Valoare mediană (Interval de predicție 90%)*
480 mg administrare orală, fără ciclosporină	62200 (28900, 145000)
240 mg administrare orală, concomitent cu ciclosporină	57700 (26900, 135000)
* Valorile mediene și intervalele de predicție 90% se bazează pe simulări folosind modelul de farmacocinetică populațională cu variabilitate interindividuală din cadrul studiului de fază 3. Notă: Farmacocinetica letermovir nu a fost studiată după administrarea i.v. la pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi; cu toate acestea, ASC proiectată după administrarea i.v. este similară cu modelul ASC prognozat după administrare i.v. la pacienții la care s-a efectuat TCSH (Tabelul 6).	

Absorbție

Letermovir a fost absorbit rapid, valoarea mediană a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) situându-se între 1,5 și 3 ore, iar ulterior concentrația plasmatică a scăzut în manieră bifazică. La pacienții la care s-a efectuat TCSH, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 35% în cazul administrării orale a dozei de letermovir de 480 mg o dată pe zi, fără ciclosporină. Variabilitatea interindividuală a biodisponibilității a fost estimată ca fiind de aproximativ 37%. La pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 60% în cazul administrării orale a dozei de letermovir de 480 mg o dată pe zi, fără ciclosporină.

Efectul ciclosporinei

La pacienții la care s-a efectuat TCSH, administrarea concomitentă de ciclosporină a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice de letermovir, ca urmare a inhibării OATP1B. La pacienți, biodisponibilitatea letermovir a fost estimată la aproximativ 85% în cazul administrării orale a unei doze de letermovir de 240 mg o dată pe zi, concomitent cu ciclosporină.

În cazul în care se administrează letermovir concomitent cu ciclosporină, doza recomandată de letermovir este 240 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Efectul alimentelor

La subiecții săsnătoși, administrarea orală a unei doze unice de 480 mg împreună cu o masă standard bogată în lipide și hipercalorică nu a avut niciun efect asupra valorii totale de expunere (ASC) și a avut drept rezultat o creștere de aproximativ 30% a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) de letermovir. Letermovir poate fi administrat oral cu sau fără alimente, așa cum s-a utilizat și în studiile clinice (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, valoarea medie a volumului de distribuție la starea de echilibru este estimată la 45,5 l după administrarea pe cale intravenoasă la pacienții la care s-a efectuat TCSH.

In vitro, letermovir se leagă în proporție mare (98,2%) de proteinele plasmatice umane, independent de intervalul de concentrații plasmatice (de la 3 la 100 mg/l) evaluat. La concentrații plasmatice mai mici s-a observat o anumită saturație. Coeficientul de partiție sânge/plasmă al letermovir este 0,56 și este independent de intervalul concentrațiilor plasmatice (0,1 - 10 mg/l) evaluat *in vitro*.

În studiile preclinice privind distribuția letermovir la nivelul organelor și țesuturilor, cele mai mari concentrații de letermovir au fost observate la nivelul tractului gastrointestinal, canalului biliar și al ficatului, iar cele mai scăzute concentrații, la nivelul creierului.

Metabolizare

Componenta predominantă de la nivel plasmatic rezultată în urma metabolizării letermovir este reprezentată de medicamentul nemodificat (96,6%). Nu au fost detectați metaboliți de importanță majoră la nivel plasmatic. Letermovir este parțial eliminat prin glucuronoconjugare mediată de UGT1A1/1A3.

Eliminare

Valoarea medie aparentă a timpului final de înjumătățire plasmatică pentru letermovir este de aproximativ 12 ore în cazul administrării intravenoase a dozei de 480 mg de letermovir la subiecții sănătoși. Căile principale de eliminare a letermovirului sunt excreția biliară și, de asemenea, glucuronoconjugarea directă. Procesul implică transportorii de captare hepatocitari OATP1B1 și OATP1B3, urmând glucuronoconjugarea catalizată de UGT1A1/3.

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, clearance-ul aparent (Cl) al letermovirului la starea de echilibru este estimat la 4,84 l/oră după administrarea pe cale intravenoasă a unei doze de letermovir de 480 mg la pacienții la care s-a efectuat TCSH. Variabilitatea interindividuală a Cl a fost estimată ca fiind de aproximativ 24,6%.

Excreție

După administrarea orală de letermovir marcat radioactiv, componenta marcată radioactiv a fost recuperată în proporție de 93,3% din materiile fecale. În cea mai mare parte, letermovir a fost excretat pe cale biliară, sub formă nemodificată, doar o cantitate minoră (6% din doza administrată) fiind prezentă în materiile fecale sub forma metabolitului acil-glucuroconjugat al substanței active. Acil-glucuroconjugatul este instabil în materiile fecale. Cantitatea de letermovir excretată pe cale urinară a fost neglijabilă (<2% din doză).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Valoarea ASC pentru letermovir nelegat de proteine a fost de aproximativ 81% și de 4 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasă Child-Pugh B [CP-B], scor 7-9) și, respectiv, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C [CP-C], scor 10-15), comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările valorilor de expunere la letermovir în cazul subiecților cu insuficiență hepatică moderată nu sunt relevante clinic.

Sunt anticipate creșteri pronunțate ale expunerilor la letermovir în formă nelegată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Studiu clinic în cadrul unei populații cu insuficiență renală

Valoarea ASC pentru letermovir nelegat de proteine a fost de aproximativ 115 și 81% mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată (RFG de la 31 până la 56,8 ml/min/1,73 m²) și, respectiv, severă (RFG de la 11,9 până la 28,1 ml/min/1,73 m²), comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările valorilor de expunere la letermovir ca urmare a insuficienței renale moderate sau severe nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Subiecții cu BRST nu au fost incluși în studii.

După transplant de rinichi (P002)

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, ASC pentru letermovir a fost cu aproximativ 12%, 27% și 35% mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr mai mare sau egal cu 60 până la mai puțin de 90 ml/min), moderată (ClCr mai mare sau egal cu 30 până la mai puțin de 60 ml/min) și, respectiv, severă (ClCr mai mare sau egal cu 15 până la mai puțin de 30 ml/min), comparativ cu subiecții cu ClCr mai mare sau egal cu 90 ml/min. Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Greutatea corporală

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională la subiecți sănătoși, se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 18,7% mai mică la subiecții cu greutatea corporală cuprinsă între 80 și 100 kg, comparativ cu subiecții a căror greutate corporală este de 67 kg. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale la pacienții la care s-a efectuat transplant de rinichi (P002), se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 26% mai mică la subiecții cu o greutate corporală mai mare de 80 kg, comparativ cu subiecții a căror greutate corporală este mai mică sau egală cu 80 kg. Aceste diferențe nu sunt considerate relevante clinic.

Rasa

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională la subiecți sănătoși, se estimează că valoarea ASC pentru letermovir este cu 33,2% mai mare la subiecții asiatici, comparativ cu cei caucazieni. Această diferență nu este considerată relevantă clinic.

Sex

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu există nicio diferență în ceea ce privește farmacocinetica letermovir între subiecții de sex feminin, comparativ cu cei de sex masculin.

Vârșnici

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, vârsta nu are niciun efect asupra farmacocineticii letermovir. Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcție de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul general de toxicitate

Toxicitatea testiculară ireversibilă a fost observată numai la șobolan la expuneri sistemice (ASC) ≥ 3 ori mai mari decât expunerile la om în urma administrării dozei recomandate la om (DRO). Acest tip de toxicitate s-a manifestat prin degenerescența tubilor seminiferi și oligospermie și reziduuri celulare în canalele epididimare, asociate cu scăderea masei testiculelor și a canalelor epididimare. Nu s-a observat toxicitate testiculară la șobolan la expuneri (ASC) similare cu cele ale expunerilor la om în urma administrării DRO. Toxicitatea testiculară nu a fost observată la șoareci și maimuțe la administrarea dozelor maxime testate, la expuneri de până la 4 ori și, respectiv, 2 ori mai mari decât expunerile la om în urma administrării DRO. Nu se cunoaște relevanța acestui aspect la om.

Este cunoscut faptul că hidroxipropilbetadex poate cauza vacuolizarea renală la șobolan atunci când este administrat în doze mai mari de 50 mg/kg și zi. Vacuolizarea a fost observată la nivel renal în cazul șobolanilor la care s-a administrat intravenos letermovir în forma farmaceutică care conține excipientul hidroxipropilbetadex din familia ciclodextrinelor, în doză de 1500 mg/kg și zi.

Carcinogeneza

Un studiu de carcinogenitate cu administrare orală cu durata de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici RasH2 (Tg.RasH2), nu a evidențiat nicio dovadă de tumorigeneză relevantă pentru om până la cele mai mari doze testate, 150 mg/kg și zi și 300 mg/kg și zi la masculi și, respectiv, femele.

Mutageneza

Letermovir nu a evidențiat genotoxicitate la evaluarea printr-o serie de teste *in vitro* sau *in vivo*, inclusiv teste de mutagenitate microbiană, pentru aberații cromozomiale pe celule ovariene de hamster chinezesc și în cadrul unui studiu *in vivo* al micronucleelor la șoarece.

Reproducere

Fertilitatea

În cadrul studiilor privind fertilitatea și fazele incipiente de dezvoltare embrionară la șobolan nu au fost observate efecte ale letermovir asupra fertilității la femele. La șobolanii masculi s-a observat o

scădere a concentrației spermei, reducerea motilității spermatozoizilor și scăderea fertilității la expuneri sistemice \geq de 3 ori față de ASC atinse la om în urma administrării DRO (vezi Profilul general de toxicitate).

La maimuțe mature la care s-a administrat letermovir, nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea testiculară conform evaluării histopatologice, măsurării dimensiunilor testiculelor, analizei concentrațiilor de hormoni din sânge (hormonul de stimulare foliculară, inhibina B și testosteronul) și evaluării spermei (numărul, motilitatea și morfologia spermatozoizilor) la expuneri sistemice de aproximativ 2 ori mai mari decât ASC la om în urma administrării DRO.

Dezvoltare

La șobolani, toxicitatea maternă (incluzând reducerea creșterii ponderale) a fost observată la doze de 250 mg/kg și zi (de aproximativ 11 ori mai mari decât ASC la administrarea DRO); la pui s-a observat scăderea greutateii fătului, asociată cu întârzierea procesului de osificare, feteși ușor edematoși și o incidență crescută a cazurilor de cordon ombilical scurt și de variații și malformații la nivelul vertebrelor, coastelor și pelvisului. Nu au fost observate efecte asupra femelei gestante sau asupra dezvoltării puilor la doza de 50 mg/kg și zi (de aproximativ 2,5 ori mai mare decât ASC la administrarea DRO).

La iepuri, toxicitatea maternă (incluzând decese și avorturi) a fost observată la administrarea unor doze de 225 mg/kg și zi (de aproximativ 2 ori mai mari decât ASC în urma administrării DRO); la pui s-a observat o creștere a incidenței malformațiilor și variațiilor la nivelul vertebrelor și coastelor.

În studiul privind dezvoltarea pre- și postnatală, letermovir a fost administrat oral la femele de șobolan gestante. Nu au fost identificate efecte toxice asupra dezvoltării până la doza maximă testată (de 2 ori mai mare decât ASC în urma administrării DRO).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxiopropilbetadex (ciclodextrină)

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (E524)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Medicamente incompatibile

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă este incompatibil din punct de vedere fizic cu clorhidrat de amiodaronă, amfotericină B (lipozomal), aztreonam, cefepimă sub formă de clorhidrat, ciprofloxacina, ciclosporină, clorhidrat de diltiazem, filgrastim, sulfat de gentamicină, levofloxacina, linezolid, lorazepam, clorhidrat de midazolam, micofenolat mofetil sub formă de clorhidrat, ondansetron, palonosetron.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Materiale incompatibile din compoziția pungilor de perfuzie și seturilor de perfuzie pentru administrarea intravenoasă.

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă este incompatibil cu plastifianți dietilhexil-ftalat (DEHP) și cu tuburile de perfuzie intravenoasă care conțin poliuretan.

Acest medicament nu trebuie utilizat cu pungi de perfuzie intravenoasă sau seturi de perfuzie din alte materiale cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat: 3 ani

După deschidere: A se utiliza imediat.

Păstrarea soluției diluate

Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate în timpul utilizării a fost demonstrată pe durata unui interval de 48 de ore la temperatura de 25°C și a unui interval de 48 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească un interval de 24 de ore la temperaturi între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I (30 ml) cu dop din clorobutil fluorurat cu dimensiunea de 20 mm, cu capsă detașabilă din aluminiu a 12 ml (capsă de culoare verde) sau a 24 ml (capsă de culoare albastru închis) de soluție.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele cu PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt destinate unei singure utilizări.

Pregătire

Instrucțiunile de preparare și administrare sunt aceleași pentru fiecare dintre doze.

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrarea intravenoasă.

Înainte de diluare se inspectează vizual conținutul flaconului pentru eventuale modificări de culoare sau prezența particulelor în soluție. PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră și poate conține câteva particule de medicament mici translucide sau albe. A nu se utiliza flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține alte materii în afară de câteva particule mici translucide sau albe.

A nu se utiliza PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă împreună cu pungi de perfuzie și seturi de perfuzie intravenoasă din materiale ce conțin poliuretan sau plastifiantul dietilhexil-ftalat (DEHP). Materialele care nu conțin ftalat nu conțin nici DEHP.

A nu se agita flaconul cu PREVYMIS.

Se adaugă un flacon unidoză [a 12 ml (doză de 240 mg) sau a 24 ml (doză de 480 mg)] de PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă la o pungă de perfuzie intravenoasă preumplută cu capacitatea de 250 ml, care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% și se amestecă soluția diluată prin răsturnarea ușoară. A nu se agita.

După diluare, soluția de PREVYMIS este limpede și incoloră până la galbenă. Variațiile de culoare în acest interval nu afectează calitatea medicamentului. Soluția diluată trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru depistarea prezenței particulelor sau a modificărilor de culoare. Soluția diluată trebuie aruncată dacă este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține alte materii în afară de câteva particule mici translucide sau albe. Dacă se adaugă conținutul unui flacon în vederea diluării într-o pungă destinată administrării intravenoase cu capacitatea de 250 ml, intervalul de concentrație final pentru letermovir trebuie să fie de 0,9 mg/ml (pentru doza de 240 mg) și de 1,8 mg/mg (pentru doza de 480 mg).

Administrare

Vezi pct. 4.2.

Soluția diluată PREVYMIS trebuie administrată printr-un filtru în linie din polietersulfonă (PES), steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni.

Soluții cu administrare intravenoasă și alte medicamente compatibile

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă este compatibil cu soluțiile de clorură de sodiu 0,9% și soluțiile de glucoză 5%.

PREVYMIS nu trebuie administrat prin aceeași linie intravenoasă (sau canulă) împreună cu alte medicamente și combinații de solvenți, cu excepția celor enumerate mai jos.

Lista medicamentelor compatibile atunci când PREVYMIS și medicamentele respective* sunt diluate în soluție de clorură de sodiu 0,9%

- | | |
|-------------------------------------|----------------------|
| • Ampicilină sodică | • Fluconazol |
| • Ampicilină sodică/Sulbactam sodic | • Insulină umană |
| • Globulină antitimocit | • Sulfat de magneziu |
| • Caspofungină | • Metotrexat |
| • Daptomicină | • Micafungină |
| • Citrat de fentanil | |

*Consultați informațiile de prescriere ale medicamentului pentru confirmarea compatibilității în cazul administrării concomitente.

Lista medicamentelor compatibile atunci când PREVYMIS și medicamentele respective* sunt diluate în soluție de glucoză 5%

- Amfotericină B (complex lipidic)[†]
- Anidulafungină
- Anidulafungină
- Cefazolină sodică
- Ceftriaxonă sodică
- Doripenem
- Ceftriaxonă sodică
- Famotidină
- Acid folic
- Ganciclovir sodic
- Hidrocortizon succinat de sodiu
- Morfină sulfat
- Norepinefrină bitartrat
- Pantoprazol sodic
- Clorură de potasiu
- Fosfat de potasiu
- Tacrolimus
- Telavancin
- Tigeciclină

*Consultați informațiile de prescriere ale medicamentului pentru confirmarea compatibilității în cazul administrării concomitente.

[†]Amfotericina B (complex lipidic) este compatibilă cu PREVYMIS. Cu toate acestea, amfotericina B (lipozomală) este incompatibilă (vezi pct. 6.2).

Materiale compatibile din compoziția pungilor de perfuzie și seturilor de perfuzie intravenoasă.

PREVYMIS este compatibil cu următoarele materiale din compoziția pungilor de perfuzie și a seturilor de perfuzie intravenoasă. Pungile sau seturile de perfuzie intravenoasă, din orice alte materiale decât cele enumerate mai jos nu trebuie utilizate.

Materiale pentru pungile de perfuzie

Clorură de polivinil (PVC), acetat de etilen-vinil (EVA) și poliolefină (polipropilenă și polietilenă)

Materiale pentru seturile de perfuzie

PVC, polietilenă (PE), polibutadienă (PBD), cauciuc siliconic (CS), copolimer butadien-stiren (CBS), copolimer stiren-butadien-stiren (SBS), polistiren (PS)

Plastifianți

Tris (2-etilhexil) trimelitat (TOTM), butil benzil ftalat (BBP)

Catetere

Poliuretan radioopac

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 ianuarie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a optimiza nivelul de asigurare a sterilității (Sterility assurance level- SAL) în procesul de fabricație, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să pună în aplicare măsurile descrise în Protocolul post-autorizare privind gestionarea modificărilor (Post Approval Change Management Protocol - PACMP) stabilit cu CHMP privind elaborarea, validarea și introducerea sterilizării terminale.	31 martie 2025 (Pasul 3 al PACMP)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru comprimate filmate de 240 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate
letermovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține letermovir 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
28x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1245/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PREVYMIS 240 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

Blister pentru comprimate filmate de 240 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg comprimate
letermovir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru comprimate filmate de 480 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 480 mg comprimate filmate
letermovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține letermovir 480 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
28x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1245/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PREVYMIS 480 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

Blister pentru comprimate filmate de 480 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 480 mg comprimate
letermovir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
letermovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 12 ml conține letermovir 240 mg.
Fiecare ml conține letermovir 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu și ciclodextrină.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare, **trebuie perfuzat printr-un filtru în linie.**
Pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1245/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului pentru 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

PREVYMIS 240 mg concentrat steril
letermovir
i.v., **trebuie perfuzat printr-un filtru în linie.**

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MSD

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru 480 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREVYMIS 480 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
letermovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 24 ml conține letermovir 480 mg.
Fiecare ml conține letermovir 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu și ciclodextrină.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare, **trebuie perfuzat printr-un filtru în linie.**
Pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1245/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului pentru 480 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

PREVYMIS 480 mg concentrat steril
letermovir
i.v., trebuie perfuzat printr-un filtru în linie.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MSD

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

PREVYMIS 240 mg comprimate filmate

PREVYMIS 480 mg comprimate filmate

letermovir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este PREVYMIS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați PREVYMIS
3. Cum să luați PREVYMIS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PREVYMIS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PREVYMIS și pentru ce se utilizează

PREVYMIS este un medicament antiviral eliberat pe bază de prescripție medicală care conține substanța activă letermovir.

PREVYMIS este un medicament destinat adulților cărora li s-a efectuat recent un transplant de celule stem (măduvă osoasă) sau un transplant de rinichi. Acest medicament ajută la prevenirea bolii cauzate de CMV („virus citomegalic”).

CMV este un virus. Pe majoritatea persoanelor, CMV nu le afectează. Cu toate acestea, dacă sistemul dumneavoastră imunitar este slăbit după ce ați efectuat un transplant de celule stem sau un transplant de rinichi, este posibil să aveți un risc crescut de a vă îmbolnăvi de la CMV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați PREVYMIS

Nu luați PREVYMIS dacă:

- sunteți alergic la letermovir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- luați oricare dintre aceste medicamente:
 - pimozidă - utilizată pentru tratamentul sindromului Tourette
 - alcaloizi din ergot (precum ergotamina și dihidroergotamina) - utilizați pentru tratamentul durerilor de cap de tip migrenă.
- luați următorul produs din plante:
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Nu luați PREVYMIS dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să luați PREVYMIS.

Dacă luați PREVYMIS împreună cu ciclosporină, nu luați următoarele medicamente:

- dabigatran – utilizat pentru cheagurile de sânge
- atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină, pitavastatină – utilizate pentru valori mari ale colesterolului

Atenționări și precauții

Dacă luați, și, un medicament pentru valori mari ale colesterolului (vezi lista medicamentelor de la punctul „PREVYMIS împreună cu alte medicamente” de mai jos), trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri musculare inexplicabile sau alte dureri mai ales dacă vă simțiți rău sau aveți febră. Este posibil să fie necesar ca medicamentul să fie înlocuit sau doza să fie modificată. Pentru informații suplimentare, citiți prospectul celui alt medicament pe care îl luați.

Este posibil să fie necesare teste suplimentare de sânge pentru monitorizarea următoarelor medicamente:

- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus
- voriconazol

Copii și adolescenți

PREVYMIS nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că PREVYMIS nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

PREVYMIS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este determinat de faptul că PREVYMIS poate afecta modul în care acționează alte medicamente, și alte medicamente pot afecta modul în care acționează PREVYMIS. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor spune dacă este sigur să luați PREVYMIS împreună cu alte medicamente.

Există unele medicamente pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu PREVYMIS (vezi lista de la „Nu luați PREVYMIS dacă:”).

Există câteva medicamente suplimentare pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu PREVYMIS și ciclosporină (vezi lista de la „Dacă luați PREVYMIS împreună cu ciclosporină, nu luați următoarele medicamente:”).

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Trebuie să procedați astfel deoarece medicul dumneavoastră poate să schimbe medicamentele pe care le luați sau să modifice doza acestor medicamente:

- alfentanil - pentru durere severă
- fentanil - pentru durere severă
- chinidină - pentru ritm anormal al bătăilor inimii
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus - utilizate în prevenirea respingerii transplantului
- voriconazol - pentru infecții fungice
- statine, precum atorvastatină, fluvastatină, rosuvastatină, simvastatină, pravastatină, pitavastatină - pentru valori mari ale colesterolului
- gliburidă, repaglinidă - pentru concentrații crescute de zahăr în sânge
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină - pentru crize sau convulsii
- dabigatran, warfarină - pentru subțierea sângelui sau pentru cheagurile de sânge
- midazolam – utilizat ca sedativ
- amiodaronă – utilizată pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii
- contraceptive orale de tip steroidian – pentru contracepție
- omeprazol, pantoprazol – pentru ulcer gastric și alte boli de stomac
- nafcilină – pentru infecții bacteriene
- rifabutină, rifampicină – pentru infecții micobacteriene
- tioridazină – pentru tulburări psihice
- bosentan – pentru presiune crescută a sângelui în vasele de sânge de la nivelul plămânilor
- efavirenz, etravirină, nevirapină, lopinavir, ritonavir – pentru infecția cu HIV

- modafinil – pentru episoadele de somn cu instalare bruscă

Puteți cere medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă furnizeze o listă cu medicamentele care pot interacționa cu PREVYMIS.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte a lua acest medicament. PREVYMIS nu este recomandat în timpul sarcinii. Trebuie să procedați astfel deoarece nu a fost studiată utilizarea acestuia pe perioada sarcinii și nu se cunoaște dacă PREVYMIS va dăuna copilului dumneavoastră pe perioada sarcinii.

Alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte a lua acest medicament. În timp ce luați PREVYMIS nu este recomandată alăptarea. Trebuie să procedați astfel deoarece nu se cunoaște dacă PREVYMIS ajunge în lapte și dacă va fi astfel transmis copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

PREVYMIS poate avea o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi mai jos pct. 4 „Reacții adverse posibile”). La unii pacienți, au fost raportate fatigabilitate (senzație de oboseală puternică) sau vertij (senzație de învârtire) pe perioada tratamentului cu PREVYMIS. Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse nu conduceți sau nu utilizați utilaje până când efectul dispare.

PREVYMIS conține lactoză

PREVYMIS conține lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte a lua acest medicament.

PREVYMIS conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați PREVYMIS

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza recomandată de PREVYMIS este de un comprimat de 480 mg o dată pe zi. Dacă luați, de asemenea, ciclosporină, medicul dumneavoastră va reduce doza de PREVYMIS la un comprimat de 240 mg o dată pe zi.

- Luați PREVYMIS la aceeași oră în fiecare zi.
- Luați medicamentul cu sau fără alimente.

Cum să îl luați

- Înghițiți comprimatul întreg cu o cantitate suficientă de apă. Nu rupeți, sfărâmați sau mestecați comprimatul.

Dacă luați mai mult PREVYMIS decât trebuie

Dacă luați mai mult PREVYMIS decât trebuie, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să luați PREVYMIS

Este foarte important să nu uitați sau să omiteți o doză de PREVYMIS.

- Dacă uitați să luați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă se apropie momentul de administrare a următoarei doze, renunțați la doza omisă. Luați următoarea doză la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă de PREVYMIS în același timp pentru a compensa o doză uitată.
- Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Nu încetați să luați PREVYMIS

Nu încetați să luați PREVYMIS fără a vă adresa în prealabil medicului dumneavoastră. Aveți grijă să nu rămâneți fără PREVYMIS. Acest lucru va oferi medicamentului cea mai bună șansă prin care să vă împiedice să faceți infecția cu CMV, după ce vi s-a efectuat un transplant de celule stem sau un transplant de rinichi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- diaree
- greață
- vărsături

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- reacție alergică (hipersensibilitate) – semnele pot include respirație șuierătoare, dificultăți la respirație, erupție trecătoare pe piele sau urticarie, mâncărimi, umflături
- pierderea poftei de mâncare
- modificări ale gustului
- dureri de cap
- senzație de învârtire (vertij)
- durere la nivelul stomacului
- valori anormale ale testelor de laborator care investighează funcția ficatului (adică valori crescute ale enzimelor ficatului)
- spasme musculare
- valori mari ale creatininei din sânge - observate prin testele de sânge
- senzație de oboseală puternică (fatigabilitate)
- umflarea mâinilor sau a picioarelor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PREVYMIS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține PREVYMIS

Substanța activă este letermovir. Fiecare comprimat filmat conține letermovir 240 mg sau letermovir 480 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468), povidonă (E1201), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu (E470b).

Filmul comprimatului

Lactoză monohidrat, hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină (E1518), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (doar pentru comprimatele de 480 mg) (E172), ceară carnauba (E903).
Vezi pct 2 „PREVYMIS conține lactoză” și „PREVYMIS conține sodiu”.

Cum arată PREVYMIS și conținutul ambalajului

PREVYMIS 240 mg comprimat filmat („comprimat”) este un comprimat oval, de culoare galbenă, marcat cu „591” pe o față și cu logo-ul companiei pe cealaltă față. Comprimatul are o lungime de 16,5 mm și o lățime de 8,5 mm.

PREVYMIS 480 mg comprimat filmat („comprimat”) este un comprimat oval, biconvex, de culoare roz, marcat cu „595” pe o față și cu logo-ul companiei pe cealaltă față. Comprimatul are o lungime de 21,2 mm și o lățime de 10,3 mm.

Cele 28x1 comprimate sunt ambalate într-o cutie care conține blistere tip card din poliamidă/aluminiu/PVC-aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate (în total 28 comprimate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

PREVYMIS 240 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă PREVYMIS 480 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă letermovir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este PREVYMIS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze PREVYMIS
3. Cum se administrează PREVYMIS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PREVYMIS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PREVYMIS și pentru ce se utilizează

PREVYMIS este un medicament antiviral eliberat pe bază de prescripție medicală care conține substanța activă letermovir.

PREVYMIS este un medicament destinat adulților cărora li s-a efectuat recent un transplant de celule stem (măduvă osoasă) sau un transplant de rinichi. Acest medicament ajută la prevenirea bolii cauzate de CMV („virus citomegalic”).

CMV este un virus. Pe majoritatea persoanelor, CMV nu le afectează. Cu toate acestea, dacă sistemul dumneavoastră imunitar este slăbit după ce ați efectuat un transplant de celule stem sau un transplant de rinichi, este posibil să aveți un risc crescut de a vă îmbolnăvi de la CMV.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze PREVYMIS

Nu trebuie să vi se administreze PREVYMIS dacă:

- sunteți alergic la letermovir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- luați oricare dintre aceste medicamente:
 - pimozidă - utilizată pentru tratamentul sindromului Tourette
 - alcaloizi din ergot (precum ergotamina și dihidroergotamina) - utilizați pentru tratamentul durerilor de cap de tip migrenă.
- luați următorul produs din plante:
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Nu trebuie să vi se administreze PREVYMIS dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra PREVYMIS.

Dacă luați PREVYMIS împreună cu ciclosporină, nu luați următoarele medicamente:

- dabigatran – utilizat pentru cheagurile de sânge

- atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină, pitavastatină – utilizate pentru valori mari ale colesterolului

Atenționări și precauții

Dacă luați, și, un medicament pentru valori mari ale colesterolului (vezi lista medicamentelor de la punctul „PREVYMIS împreună cu alte medicamente” de mai jos), trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri musculare inexplicabile sau alte dureri mai ales dacă vă simțiți rău sau aveți febră. Este posibil să fie necesar ca medicamentul să fie înlocuit sau doza să fie modificată. Pentru informații suplimentare, citiți prospectul celui alt medicament pe care îl luați.

Este posibil să fie necesare teste suplimentare de sânge pentru monitorizarea următoarelor medicamente:

- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus
- voriconazol

Copii și adolescenți

PREVYMIS nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că PREVYMIS nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

PREVYMIS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este determinat de faptul că PREVYMIS poate afecta modul în care acționează alte medicamente, și alte medicamente pot afecta modul în care acționează PREVYMIS. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor spune dacă este sigur să luați PREVYMIS împreună cu alte medicamente.

Există unele medicamente pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu PREVYMIS (vezi lista de la „Nu trebuie să vi se administreze PREVYMIS dacă:”).

Există câteva medicamente suplimentare pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu PREVYMIS și ciclosporină (vezi lista de la „Dacă luați PREVYMIS împreună cu ciclosporină, nu luați următoarele medicamente:”).

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Trebuie să procedați astfel deoarece medicul dumneavoastră poate să schimbe medicamentele pe care le luați sau să modifice doza acestor medicamente:

- alfentanil - pentru durere severă
- fentanil - pentru durere severă
- chinidină - pentru ritm anormal al bătăilor inimii
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus - utilizate în prevenirea respingerii transplantului
- voriconazol - pentru infecții fungice
- statine, precum atorvastatină, fluvastatină, rosuvastatină, simvastatină, pravastatină, pitavastatină - pentru valori mari ale colesterolului
- gliburidă, repaglinidă - pentru concentrații crescute de zahăr în sânge
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină - pentru crize sau convulsii
- dabigatran, warfarină - pentru subțierea sângelui sau pentru cheagurile de sânge
- midazolam – utilizat ca sedativ
- amiodaronă – utilizată pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii
- contraceptive orale de tip steroidian – pentru contracepție
- omeprazol, pantoprazol – pentru ulcer gastric și alte boli de stomac
- nafcilină – pentru infecții bacteriene
- rifabutină, rifampicină – pentru infecții micobacteriene
- tioridazină – pentru tulburări psihice
- bosentan – pentru presiune crescută a sângelui în vasele de sânge de la nivelul plămânilor
- efavirenz, etravirină, nevirapină, lopinavir, ritonavir – pentru infecția cu HIV
- modafinil – pentru episoadele de somn cu instalare bruscă

Puteți cere medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă furnizeze o listă cu medicamentele care pot interacționa cu PREVYMIS.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte a lua acest medicament. PREVYMIS nu este recomandat în timpul sarcinii. Trebuie să procedați astfel deoarece nu a fost studiată utilizarea acestuia pe perioada sarcinii și nu se cunoaște dacă PREVYMIS va dăuna copilului dumneavoastră pe perioada sarcinii.

Alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte a lua acest medicament. În timp ce luați PREVYMIS nu este recomandată alăptarea. Trebuie să procedați astfel deoarece nu se cunoaște dacă PREVYMIS ajunge în lapte și dacă va fi astfel transmis copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

PREVYMIS poate avea o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi mai jos pct. 4 Reacții adverse posibile). La unii pacienți, au fost raportate fatigabilitate (senzație de oboseală puternică) sau vertij (senzație de învârtire) pe perioada tratamentului cu PREVYMIS. Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse nu conduceți sau nu utilizați utilaje până când efectul dispare.

PREVYMIS conține sodiu

PREVYMIS conține sodiu. Dacă urmați o dietă cu un conținut redus de sodiu, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze acest medicament.

Fiecare flacon de 240 mg conține 23 mg de sodiu (componenta principală din sarea de bucatărie). Această cantitate este echivalentă cu 1,15% din doza zilnică maximă recomandată pentru un adult.

Fiecare flacon de 480 mg conține 46 mg de sodiu (componenta principală din sarea de bucatărie). Această cantitate este echivalentă cu 2,30% din doza zilnică maximă recomandată pentru un adult.

PREVYMIS conține ciclodextrină

Fiecare doză de 240 mg (1 flacon de 12 ml) din acest medicament conține 1800 mg ciclodextrină. Fiecare doză de 480 mg (1 flacon de 24 ml) din acest medicament conține 3600 mg ciclodextrină.

Dacă aveți o boală de rinichi, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze acest medicament.

3. Cum se administrează PREVYMIS

Doza recomandată de PREVYMIS este de 480 mg o dată pe zi. Dacă luați, de asemenea, ciclosporină, medicul dumneavoastră va reduce doza de PREVYMIS la 240 mg o dată pe zi.

PREVYMIS vi se va administra sub formă de perfuzie (picurare) într-o venă, care va dura aproximativ 1 oră.

PREVYMIS vi se va administra o dată pe zi.

Dacă vi s-a administrat mai mult PREVYMIS decât trebuie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că vi s-a administrat prea mult PREVYMIS,.

Dacă nu vă prezentați la vizita programată pentru a vi se administra PREVYMIS

Este foarte important să nu uitați sau să omiteți o doză de PREVYMIS.

- Dacă lipsiți de la vizita programată pentru administrarea PREVYMIS, sunați-l imediat pe medicul dumneavoastră pentru a stabili o altă programare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- diaree
- greață
- vărsături

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- reacție alergică (hipersensibilitate) – semnele pot include respirație șuierătoare, dificultăți la respirație, erupție trecătoare pe piele sau urticarie, mâncărimi, umflături
- pierderea poftei de mâncare
- modificări ale gustului
- dureri de cap
- senzație de învârtire (vertij)
- durere la nivelul stomacului
- valori anormale ale testelor de laborator care investighează funcția ficatului (adică valori crescute ale enzimelor ficatului)
- spasme musculare
- valori mari ale creatininei din sânge - observate prin testele de sânge
- senzație de oboseală puternică (fatigabilitate)
- umflarea mâinilor sau a picioarelor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PREVYMIS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea chimică și fizică soluției diluate în timpul utilizării a fost demonstrată pe durata unui interval de 48 de ore la temperatura de 25°C și a unui interval de 48 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească un interval de 24 de ore la temperaturi între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține PREVYMIS

Substanța activă este letermovir. Fiecare flacon conține letermovir 240 mg sau 480 mg. Fiecare ml de concentrat conține letermovir 20 mg.

Celelalte componente sunt: hidroxipropilbetadex (ciclodextrină), clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (E524), apă pentru preparate injectabile. Vezi pct 2 „PREVYMIS conține sodiu” și „PREVYMIS conține ciclodextrină”.

Cum arată PREVYMIS și conținutul ambalajului

PREVYMIS 240 mg și 480 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid limpede, incolor și poate conține câteva particule de medicament mici translucide sau albe.

Concentratul pentru soluție perfuzabilă de 240 mg și 480 mg este ambalat în flacoane clare din sticlă. Fiecare flacon este ambalat într-o cutie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de administrare pentru PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoanele de PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt destinate unei singure utilizări. Orice cantitate neutilizată rămasă trebuie aruncată.

Administrarea printr-un filtru în linie PES, steril, de 0,2 sau 0,22 microni

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă poate conține câteva particule de medicament mici translucide sau albe. Administrarea soluției diluate PREVYMIS necesită întotdeauna utilizarea unui filtru în linie PES, steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni, indiferent dacă aceste particule de medicament sunt vizibile în flacon sau în soluția diluată.

Pregătire

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrarea intravenoasă. Instrucțiunile de pregătire și administrare sunt aceleași pentru fiecare dintre doze.

- Inspectați conținutul flaconului înainte de diluare pentru eventuale modificări de culoare sau prezența particulelor. PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră și poate conține câteva particule de medicament mici translucide sau albe.
- Nu utilizați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține alte materii în afară de câteva particule mici translucide sau albe.
- Nu utilizați PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă împreună cu pungi de perfuzie și seturi de perfuzie intravenoasă din materiale ce conțin poliuretan sau plastifiantul dietilhexil-ftalat (DEHP). Materialele care nu conțin ftalat nu conțin nici DEHP.
- Nu agitați flaconul cu PREVYMIS.
- Adăugați un flacon unidoză (fie de 12 ml (doză de 240 mg) fie de 24 ml (doză de 480 mg)) de PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă la o pungă de perfuzie intravenoasă preumplută cu capacitatea de 250 ml, care conține soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5% și amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitați.
- După diluare, soluția de PREVYMIS este limpede și incoloră până la galbenă. Variațiile de culoare în acest interval nu afectează calitatea medicamentului. Soluția diluată trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru depistarea prezenței particulelor sau a modificărilor de culoare. Aruncați soluția diluată dacă este tulbure, prezintă modificări de culoare sau în cazul în care conține alte materii în afară de câteva particule mici translucide sau albe. Dacă se adaugă un flacon într-o pungă de perfuzie preumplută pentru administrare intravenoasă, cu capacitatea de 250 ml, intervalul de concentrație final al letermovirului trebuie să fie de 0,9 mg/ml (pentru doza de 240 mg) și de 1,8 mg/mg (pentru doza de 480 mg).

Administrare

- Soluția diluată trebuie administrată printr-un filtru în linie PES, steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni.
- Nu administrați soluția diluată printr-un alt filtru decât un filtru în linie PES, steril, de 0,2 microni sau 0,22 microni.
- Administrați numai sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu administrați prin injecție intravenoasă sau în bolus.
- După diluare, administrați PREVYMIS în perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central sau periferic pe parcursul unei perioade de aproximativ 60 de minute. Administrați întregul conținut al pungii de perfuzie intravenoasă.

Soluții cu administrare intravenoasă și alte medicamente compatibile

- PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă este compatibil cu soluțiile de clorură de sodiu 0,9% și soluțiile de glucoză 5%.
- Medicamentele compatibile sunt enumerate mai jos.
- Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor enumerate mai jos.
- PREVYMIS nu trebuie administrat prin aceeași linie intravenoasă (sau canulă) împreună cu alte medicamente și combinații de solvenți, cu excepția celor enumerate mai jos.

Lista medicamentelor compatibile atunci când PREVYMIS și medicamentele respective sunt diluate în soluție de clorură de sodiu 0,9%

- | | |
|-------------------------------------|----------------------|
| • Ampicilină sodică | • Fluconazol |
| • Ampicilină sodică/Sulbactam sodic | • Insulină umană |
| • Globulină antitimocit | • Sulfat de magneziu |
| • Caspofungină | • Metotrexat |
| • Daptomicină | • Micafungină |
| • Citrat de fentanil | |

*Consultați informațiile de prescriere ale medicamentului pentru confirmarea compatibilității în cazul administrării concomitente.

Lista medicamentelor compatibile atunci când PREVYMIS și medicamentele respective sunt diluate în soluție de glucoză 5%

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| • Amfotericină B (complex lipidic) † | • Hidrocortizon succinat de sodiu |
| • Anidulafungină | • Morfină sulfat |
| • Anidulafungină | • Norepinefrină bitartrat |
| • Cefazolină sodică | • Pantoprazol sodic |
| • Ceftriaxonă sodică | • Clorură de potasiu |
| • Doripenem | • Fosfat de potasiu |
| • Ceftriaxonă sodică | • Fosfat de potasiu |
| • Famotidină | • Tacrolimus |
| • Acid folic | • Telavancin |
| • Ganciclovir sodic | • Tigeciclină |

*Consultați informațiile de prescriere ale medicamentului pentru confirmarea compatibilității în cazul administrării concomitente.

†Amfotericina B (complex lipidic) este compatibilă cu PREVYMIS. Cu toate acestea, amfotericina B (lipozomală) este incompatibilă (vezi pct. 6.2).

Materiale compatibile din compoziția pungilor de perfuzie și seturilor de perfuzie intravenoasă

PREVYMIS este compatibil cu următoarele materiale din compoziția pungilor de perfuzie și a seturilor de perfuzie intravenoasă. Pungile sau seturile de perfuzie intravenoasă, din orice alte materiale decât cele enumerate mai jos nu trebuie utilizate.

Materiale pentru pungile de perfuzie

Clorură de polivinil (PVC), acetat de etilen-vinil (EVA) și poliolefină (polipropilenă și polietilenă)

Materiale pentru seturile de perfuzie

PVC, polietilenă (PE), polibutadienă (PBD), cauciuc siliconic (CS), copolimer butadien stirenic (CBS), copolimer stiren-butadien-stirenic (SBS), polistiren (PS)

Plastifianți

Tris (2-etilhexil) trimelitat (TOTM), butil benzil ftalat (BBP)

Catetere

Poliuretan radioopac

Medicamente incompatibile

PREVYMIS concentrat pentru soluție perfuzabilă este incompatibil din punct de vedere fizic cu clorhidrat de amiodaronă, amfotericină B (lipozomal), aztreonam, cefepimă clorhidrat, ciprofloxacina, ciclosporină, clorhidrat de diltiazem, filgrastim, sulfat de gentamicină, levofloxacina, linezolid, lorazepam, clorhidrat de midazolam, micofenolat mofetil sub formă de clorhidrat, ondansetron, palonosetron.

Materiale incompatibile din compoziția pungilor de perfuzie și seturilor de perfuzie intravenoasă

PREVYMIS este incompatibil cu plastifianți dietilhexil-ftalat (DEHP) și cu tuburile de perfuzie intravenoasă care conțin poliuretan.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.