ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos con película
PREVYMIS 480 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de letermovir.

PREVYMIS 480 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 480 mg de letermovir.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 240 mg contiene 4 mg de lactosa (como monohidrato).
Cada comprimido recubierto con película de 480 mg contiene 6,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de 240 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg).
Cada comprimido recubierto con película de 480 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido ovalado de color amarillo y dimensiones de 16,5 mm x 8,5 mm, con la inscripción "591" en una cara y el logo MSD en la otra cara.

PREVYMIS 480 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido ovalado biconvexo de color rosa y dimensiones de 21,2 mm x 10,3 mm, con la inscripción "595" en una cara y el logo MSD en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PREVYMIS está indicado para la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Se debe considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de los antivirales.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con PREVYMIS debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes que han sido sometidos a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Posología

PREVYMIS también se encuentra disponible en forma de concentrado para solución para perfusión (240 mg y 480 mg).

PREVYMIS comprimidos y concentrado para solución para perfusión son intercambiables y pueden utilizarse indistintamente a criterio del médico, sin necesidad de ajustar la dosis.

La dosis recomendada de PREVYMIS es de un comprimido de 480 mg una vez al día.

El tratamiento con PREVYMIS se debe iniciar después del TCMH. El tratamiento con PREVYMIS se puede iniciar el mismo día del trasplante y no más tarde de 28 días después del trasplante. El tratamiento con PREVYMIS se puede iniciar antes o después del prendimiento. La profilaxis con PREVYMIS se debe mantener durante 100 días después del trasplante.

La seguridad y la eficacia del uso de letermovir durante más de 100 días no han sido estudiadas en los ensayos clínicos. La profilaxis prolongada con letermovir más allá de los 100 días después del trasplante puede ser beneficiosa en algunos pacientes con alto riesgo de reactivación tardía del CMV (ver sección 5.1). El uso de la profilaxis con letermovir durante más de 100 días requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo.

Ajuste de la dosis
Si se administra PREVYMIS de forma conjunta con ciclosporina, la dosis de PREVYMIS se debe reducir a 240 mg una vez al día (ver las secciones 4.5 y 5.2).

- Si el tratamiento con ciclosporina se inicia después de iniciar el tratamiento con PREVYMIS, la siguiente dosis de PREVYMIS se debe reducir a 240 mg una vez al día.
- Si el tratamiento con ciclosporina se suspende después de iniciar el tratamiento con PREVYMIS, la siguiente dosis de PREVYMIS se debe aumentar a 480 mg una vez al día.
- Si la administración de ciclosporina se interrumpe temporalmente por haberse alcanzado unas concentraciones altas de ciclosporina, no será necesario ajustar la dosis de PREVYMIS.

Dosis olvidadas
Se indicará a los pacientes que si olvidan una dosis de PREVYMIS, deberán tomarla lo antes posible en cuanto se acuerden. Si no se acuerdan hasta el momento de tomar la siguiente dosis, deben omitir la dosis olvidada y proseguir con el tratamiento de la manera habitual. Los pacientes no deben duplicar la dosis siguiente ni tomar una dosis mayor de la prescrita.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis de PREVYMIS en función de la edad (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de PREVYMIS en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) a moderada (clase B de Child-Pugh). PREVYMIS no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal simultánea
PREVYMIS no está recomendado en pacientes que padecen simultáneamente insuficiencia hepática moderada e insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No se recomienda ajustar la dosis de PREVYMIS en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se puede hacer ninguna recomendación de dosis para pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que están o no en diálisis. No se ha demostrado la eficacia y la seguridad en pacientes con ERT.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de PREVYMIS en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía oral.
El comprimido se debe tragar entero y se puede tomar con o sin alimentos. No se debe romper, triturar o masticar el comprimido.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante con pimozida (ver las secciones 4.4 y 4.5).

La administración concomitante con alcaloides del cornezuelo del centeno (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Cuando se combina letermovir con ciclosporina:
Está contraindicado el uso concomitante con dabigatrán, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o pitavastatina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vigilancia del ADN de CMV

Se estableció la seguridad y la eficacia de letermovir en pacientes con un resultado negativo de la prueba de ADN de CMV antes del inicio de la profilaxis. Se vigiló el ADN de CMV de forma semanal hasta la semana 14 después del trasplante y luego cada dos semanas hasta la semana 24 después del trasplante. En los casos que los niveles de ADN de CMV en sangre o enfermedad por CMV se consideraban clínicamente importantes, la profilaxis con letermovir fue interrumpida y se inició el tratamiento anticipado estándar para el CMV. En pacientes en los que se inició la profilaxis con letermovir y posteriormente se comprobó que la prueba de ADN de CMV basal era positiva, se podía continuar la profilaxis si no se cumplían los criterios del tratamiento anticipado (ver sección 5.1).

Riesgo de reacciones adversas o disminución del efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas

El uso concomitante de PREVYMIS con determinados medicamentos puede dar lugar a importantes interacciones medicamentosas conocidas o probables, algunas de las cuales pueden dar lugar a:

- posibles reacciones adversas clínicamente importantes como consecuencia del aumento de la exposición a los medicamentos concomitantes o a letermovir.
- una disminución importante de las concentraciones plasmáticas del medicamento concomitante, lo que puede disminuir el efecto terapéutico del medicamento concomitante.

Ver Tabla 1 para consultar las medidas para prevenir o controlar estas importantes interacciones medicamentosas conocidas o probables, incluyendo las recomendaciones posológicas (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Interacciones medicamentosas

PREVYMIS se debe utilizar con precaución junto con medicamentos que son sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), ya que la administración conjunta puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A. Se recomienda una estrecha vigilancia y/o ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A administrados de forma conjunta (ver sección 4.5).
Generalmente se recomienda aumentar la vigilancia de las concentraciones de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus durante las primeras 2 semanas después de iniciar y de completar el tratamiento con letermovir (ver sección 4.5), así como después de cambiar la vía de administración de letermovir.

Letermovir es un inductor moderado de enzimas y de transportadores. La inducción puede dar lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos que son metabolizados y transportados (ver sección 4.5). Por lo tanto, se recomienda realizar una determinación de las concentraciones plasmáticas (TDM, por sus siglas en inglés) de voriconazol y fenitoína. Se debe evitar el uso concomitante con dabigatrán debido al riesgo de una reducción de la eficacia de dabigatrán.

Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son transportados por OATP1B1/3, tales como muchas de las estatinas (ver sección 4.5 y Tabla 1).

Excipientes

PREVYMIS contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información general sobre las diferencias en la exposición entre los diferentes tratamientos con letermovir
- La exposición plasmática de letermovir calculada es diferente dependiendo de la pauta posológica utilizada (ver tabla en la sección 5.2.). Por lo tanto, las consecuencias clínicas de las interacciones medicamentosas con letermovir dependerán de qué pauta posológica de letermovir se use y de si letermovir se combina o no con ciclosporina.
- La combinación de ciclosporina y letermovir puede dar lugar a efectos más pronunciados o adicionales en los medicamentos que se toman de forma concomitante en comparación con letermovir solo (ver Tabla 1).

Efectos de otros medicamentos sobre letermovir

Las vías de eliminación de letermovir *in vivo* son la excreción biliar y la glucuronidación. Se desconoce la importancia relativa de estas vías. Ambas vías de eliminación incluyen la captación activa en el hepatocito a través de los transportadores de captación hepática OATP1B1/3. Después de la captación, la glucuronidación de letermovir está mediada por UGT1A1 y 3. Letermovir también parece estar sujeto al flujo de salida mediado por la glucoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el hígado y en el intestino (ver sección 5.2).

Inductores de enzimas que metabolizan medicamentos o de transportadores
Se espera que la administración de PREVYMIS junto con inductores de lugar a reducciones de las concentraciones plasmáticas de letermovir.

Para letermovir oral sin ciclosporina:
El tratamiento combinado con inductores moderados y potentes puede dar lugar a la exposición subterapéutica de letermovir.

Para letermovir oral con ciclosporina o letermovir intravenoso con o sin ciclosporina:
Los inductores potentes pueden dar lugar a una exposición subterapéutica de letermovir.

- Como ejemplos de inductores potentes se incluyen rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifabutina y fenobarbital.
- Como ejemplos de inductores moderados se incluyen tioridazina, modafinilo, ritonavir, lopinavir, efavirenz y etravirina.

Efectos adicionales de otros medicamentos sobre letermovir, importantes cuando se combinan con ciclosporina

Inhibidores de OATP1B1 o 3
La administración de PREVYMIS junto con medicamentos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si se administra PREVYMIS junto con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de PREVYMIS es de 240 mg una vez al día (ver Tabla 1 y las secciones 4.2 y 5.2). Se recomienda precaución si se añaden otros inhibidores de OATP1B1/3 al uso combinado de letermovir con ciclosporina.
- Como ejemplos de inhibidores de OATP1B1 se incluyen rifampicina, gemfibrozilo, eritromicina, claritromicina y algunos inhibidores de la proteasa (atazanavir, lopinavir, ritonavir, simeprevir).

Inhibidores de gp-P/BCRP
Los resultados *in vitro* indican que letermovir es un sustrato de gp-P/BCRP. No se prevé que los cambios en las concentraciones plasmáticas de letermovir debido a la inhibición de gp-P/BCRP sean clínicamente importantes. Sin embargo, se recomienda precaución si se añaden inhibidores de gp-P/BCRP al uso combinado de letermovir con ciclosporina.
- Como ejemplos de inhibidores de gp-P/BCRP se incluyen claritromicina, eritromicina, azitromicina, itraconazol, ketoconazol, verapamilo, quinidina, fluvoxamina, ranolazina y algunos inhibidores de la proteasa del VIH.

Efectos de letermovir sobre otros medicamentos

Medicamentos eliminados principalmente a través del metabolismo o afectados por transporte activo
Letermovir, *in vivo,* es un inductor frecuente de enzimas y de transportadores. A menos que una enzima o transportador particular también sea inhibido (ver a continuación), lo esperable es la inducción. Por lo tanto, letermovir probablemente puede dar lugar a una reducción de la exposición plasmática y probablemente reducir la eficacia de los medicamentos administrados de forma conjunta que son eliminados principalmente a través del metabolismo o mediante transporte activo.

La magnitud del efecto inductor depende de la vía de administración de letermovir y de si se usa de forma concomitante con ciclosporina. Se puede esperar el efecto de inducción completo después de 10-14 días de tratamiento con letermovir. El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario de un medicamento específico afectado también influirá en el tiempo necesario para alcanzar el efecto completo en las concentraciones plasmáticas.

Letermovir es un inhibidor de CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 *in vitro* y de OAT3 a concentraciones importantes *in vivo*. Existen estudios *in vivo* que investigan el efecto neto sobre CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3 además de sobre CYP2C19. Se desconoce el efecto neto *in vivo* sobre las otras enzimas y transportadores enumerados. La información detallada se presenta a continuación.

Se desconoce si letermovir puede afectar la exposición de piperacilina/tazobactam, amfotericina B y micafungina. No se ha investigado la posible interacción entre letermovir y estos medicamentos. Existe un riesgo teórico de exposición reducida debido a la inducción, pero actualmente se desconoce la magnitud del efecto y, por lo tanto, la relevancia clínica.

Medicamentos metabolizados por CYP3A
Letermovir es un inhibidor moderado de CYP3A *in vivo*. La administración de PREVYMIS junto con midazolam (un substrato de CYP3A) por vía oral da lugar a un aumento de 2-3 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam. La administración conjunta de PREVYMIS puede dar lugar a aumentos clínicamente importantes de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A administrados de forma conjunta (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- Como ejemplos de tales medicamentos se incluyen ciertos inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), inhibidores de la HMG-CoA reductasa y amiodarona (ver Tabla 1). La pimozida y los alcaloides del cornezuelo del centeno están contraindicados (ver sección 4.3).

La magnitud del efecto inhibidor de CYP3A depende de la vía de administración de letermovir y de si se usa de forma concomitante con ciclosporina.

Debido a la inhibición dependiente del tiempo y a la inducción simultánea, el efecto inhibidor neto de la enzima puede que no se alcance hasta después de 10-14 días. El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario de un medicamento específico afectado también influirá en el tiempo necesario para alcanzar el efecto completo en las concentraciones plasmáticas. Al finalizar el tratamiento, el efecto inhibidor tarda de 10 a 14 días en desaparecer. Si se realiza vigilancia, se recomienda que se haga durante las primeras 2 semanas después de iniciar y terminar el tratamiento con letermovir (ver sección 4.4), así como después de cambiar la vía de administración de letermovir.

Medicamentos transportados por OATP1B1/3
Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración de PREVYMIS puede dar lugar a un aumento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos de OATP1B1/3.
- Como ejemplos de tales medicamentos se incluyen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fexofenadina, repaglinida y gliburida (ver Tabla 1). Comparando el tratamiento con letermovir administrado sin ciclosporina, el efecto es más pronunciado después de la administración IV que con la administración oral de letermovir.
La magnitud de la inhibición de OATP1B1/3 en los medicamentos administrados de forma conjunta probablemente es mayor cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina (un potente inhibidor de OATP1B1/3). Esto se debe considerar cuando se cambia el tratamiento con letermovir durante el tratamiento con un sustrato de OATP1B1/3.

Medicamentos metabolizados por CYP2C9 y/o CYP2C19
La administración de PREVYMIS junto con voriconazol (un substrato de CYP2C19) da lugar a una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, lo que indica que letermovir es un inductor de CYP2C19. Es probable que CYP2C9 también sea inducida. Letermovir tiene la capacidad de disminuir la exposición de los sustratos de CYP2C9 y/o CYP2C19, posiblemente dando lugar a niveles subterapéuticos.
- Como ejemplos de tales medicamentos se incluyen warfarina, fenitoína, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidina y tolbutamida (ver Tabla 1).
Se espera que el efecto sea menos pronunciado para la administración de letermovir por vía oral sin ciclosporina, que para la administración de letermovir por vía IV con o sin ciclosporina, o para la administración de letermovir por vía oral con ciclosporina. Esto se debe considerar cuando se cambia el tratamiento con letermovir durante el tratamiento con un sustrato de CYP2C9 o CYP2C19. Ver también la información general descrita anteriormente sobre inducción en relación a la evolución del tiempo de la interacción.

Medicamentos metabolizados por CYP2C8
Letermovir inhibe CYP2C8 *in vitro* pero también puede inducir CYP2C8 basado en su capacidad de inducción. Se desconoce el efecto neto *in vivo*.
- Como ejemplo de un medicamento que se elimina principalmente por CYP2C8 está la repaglinida (ver Tabla 1). No se recomienda el uso concomitante de repaglinida y letermovir con o sin ciclosporina.

Medicamentos transportados por la gp-P en el intestino
Letermovir es un inductor de la gp-P intestinal. La administración de PREVYMIS puede dar lugar a una disminución clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta que son transportados mayoritariamente por la gp-P en el intestino, tales como dabigatrán y sofosbuvir.

Medicamentos metabolizados por CYP2B6, UGT1A1 o transportados por BCRP u OATP2B1
Letermovir es un inductor frecuente *in vivo* pero también se ha observado que inhibe CYP2B6, UGT1A1, BCRP y OATP2B1 *in vitro*. Se desconoce el efecto neto *in vivo*. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de estas enzimas o de estos transportadores pueden aumentar o disminuir cuando se administran junto con letermovir. Se puede recomendar una vigilancia adicional; consultar la información de prescripción de tales medicamentos.
- Como ejemplos de medicamentos que son metabolizados por CYP2B6 se incluyen bupropión y efavirenz.
- Como ejemplos de medicamentos que son metabolizados por UGT1A1 se incluyen raltegravir y dolutegravir.
- Como ejemplos de medicamentos que son transportados por BCRP se incluyen rosuvastatina y sulfasalazina.
- Como ejemplo de un medicamento que es transportado por OATP2B1 se incluye celiprolol.

Medicamentos transportados por el transportador renal OAT3
Los datos *in vitro* indican que letermovir es un inhibidor de OAT3; por lo tanto, letermovir puede ser un inhibidor de OAT3 *in vivo.* Las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3 pueden aumentar.
- Como ejemplos de medicamentos que son transportados por OAT3 se incluyen ciprofloxacino, tenofovir, imipenem y cilastatina.

Información general
Si se realizan ajustes de dosis de los medicamentos concomitantes como consecuencia del tratamiento con PREVYMIS, se deberán volver a ajustar las dosis después de haber completado el tratamiento con PREVYMIS. También puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se cambia la vía de administración o el inmunosupresor.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas clínicamente importantes, confirmadas o posibles. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con PREVYMIS o son interacciones medicamentosas esperadas que pueden ocurrir con PREVYMIS (ver las secciones 4.3, 4.4, 5.1 y 5.2).

Tabla 1: Interacciones y recomendaciones posológicas con otros medicamentos. Tenga en cuenta que la tabla no incluye a todas ellas pero proporciona ejemplos de interacciones clínicamente importantes. Ver también las interacciones medicamentosas descritas en los apartados anteriores.

A menos que se especifique lo contrario, los estudios de interacción se han realizado con letermovir oral sin ciclosporina. Tenga en cuenta que la posibilidad de interacción y las consecuencias clínicas pueden ser diferentes dependiendo de si letermovir se administra por vía oral o IV y si se usa ciclosporina de forma concomitante. Cuando se cambie la vía de administración o si se cambia de inmunosupresor, se debe revisar de nuevo la recomendación relativa a la administración conjunta.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Antifúngicos		
fluconazol	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ fluconazol ↔ letermovir	No se requiere ajuste de dosis.
posaconazol[‡] (300 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) $C_{máx}$ 1,11 (0,95; 1,29)	No se requiere ajuste de dosis.
voriconazol[‡] (200 mg dos veces al día)/letermovir (480 mg al día)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) $C_{máx}$ 0,61 (0,53; 0,71) (inducción de CYP2C9/19)	Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda realizar una TDM de voriconazol durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir o cambiar el inmunosupresor.
Antivirales		
aciclovir[‡] (400 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) $C_{máx}$ 0,82 (0,71; 0,93)	No se requiere ajuste de dosis.
valaciclovir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ valaciclovir	No se requiere ajuste de dosis.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
atorvastatina[‡] (20 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↑ atorvastatina AUC 3,29 (2,84; 3,82) $C_{máx}$ 2,17 (1,76; 2,67) (inhibición de CYP3A y OATP1B1/3)	Se debe ejercer una estrecha vigilancia por si se aparecen acontecimientos adversos asociados a las estatinas, tales como miopatía. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se administra junto con PREVYMIS[#]. Aunque no se ha estudiado, cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, se espera que la magnitud del aumento en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina sea mayor que con PREVYMIS solo. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, está contraindicado el uso de atorvastatina.
simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (inhibición de CYP3A y OATP1B1/3)	Letermovir puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de estas estatinas. No se recomienda el uso concomitante con PREVYMIS solo. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, está contraindicado el uso de estas estatinas.
fluvastatina, pravastatina	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la estatina. Cuando PREVYMIS se administra junto con estas estatinas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de la estatina[#]. Se debe ejercer una estrecha vigilancia por si aparecen acontecimientos adversos asociados a las estatinas, tales como miopatía. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, no se recomienda el uso de pravastatina mientras que para fluvastatina puede ser necesaria una reducción de la dosis[#]. Se debe ejercer una estrecha vigilancia por si aparecen acontecimientos adversos asociados a las estatinas, tales como miopatía.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Inmunosupresores		
ciclosporina (50 mg en dosis única)/letermovir (240 mg al día)	↑ ciclosporina AUC 1,66 (1,51; 1,82) $C_{máx}$ 1,08 (0,97; 1,19) (inhibición de CYP3A)	Si se administra PREVYMIS junto con ciclosporina, se debe reducir la dosis de PREVYMIS a 240 mg una vez al día (ver las secciones 4.2 y 5.1). Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de ciclosporina en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de ciclosporina según sea necesario[#].
ciclosporina (200 mg en dosis única)/letermovir (240 mg al día)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) $C_{máx}$ 1,48 (1,33; 1,65) (inhibición de OATP1B1/3)	
micofenolato mofetilo (1 g en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ ácido micofenólico AUC 1,08 (0,97; 1,20) $C_{máx}$ 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) $C_{máx}$ 1,11 (0,93; 1,34)	No se requiere ajuste de dosis.
sirolimus[‡] (2 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) $C_{máx}$ 2,76 (2,48; 3,06) (inhibición de CYP3A) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de sirolimus en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de sirolimus según sea necesario[#]. Se recomienda vigilar con frecuencia las concentraciones de sirolimus en el momento del inicio o de la suspensión de la administración de ciclosporina junto con PREVYMIS. Cuando PREVYMIS se administre junto con ciclosporina, consulte además la información de prescripción de sirolimus para ver las recomendaciones de dosificación específicas en el uso de sirolimus con ciclosporina. Cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, la magnitud del aumento en las concentraciones plasmáticas de sirolimus puede ser mayor que con PREVYMIS solo.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
tacrolimus (5 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) $C_{máx}$ 1,57 (1,32; 1,86) (inhibición de CYP3A)	Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de tacrolimus en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de tacrolimus según sea necesario[#].
tacrolimus (5 mg en dosis única)/letermovir (80 mg dos veces al día)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) $C_{máx}$ 0,92 (0,84; 1,00)	
Anticonceptivos orales		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG)[‡] (0,15 mg) en dosis única/letermovir (480 mg al día)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) $C_{máx}$ 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) $C_{máx}$ 0,95 (0,86; 1,04)	No se requiere ajuste de dosis.
Otros anticonceptivos esteroideos orales de acción sistémica	Riesgo de ↓ concentraciones del anticonceptivo esteroideo	Letermovir puede reducir las concentraciones plasmáticas de otros anticonceptivos esteroideos orales, afectando así a su eficacia. Para garantizar un efecto anticonceptivo adecuado con un anticonceptivo oral, se deben elegir medicamentos que contengan EE y LNG.
Antidiabéticos		
repaglinida	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ o ↓ concentraciones de repaglinida (inducción de CYP2C8, inhibición de CYP2C8 y OATP1B)	Letermovir puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de repaglinida. (Se desconoce el efecto neto). No se recomienda el uso concomitante. Cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de repaglinida debido a la inhibición adicional de OATP1B por la ciclosporina. No se recomienda el uso concomitante[#].

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
gliburida	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de gliburida (inhibición de OATP1B1/3, inhibición de CYP3A e inducción de CYP2C9)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gliburida. Se recomienda vigilar con frecuencia las concentraciones de glucosa durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir. Cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, consulte además la información de prescripción de gliburida para ver las recomendaciones de dosificación específicas.
Antiepilépticos (ver además la información general descrita fuera de la tabla)		
fenitoína	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ concentraciones de fenitoína (inducción de CYP2C9/19) ↓ concentraciones de letermovir	Letermovir puede reducir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de fenitoína cuando la fenitoína se administre junto con PREVYMIS. Se recomienda realizar una TDM durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir o cambiar el inmunosupresor. La reducción en las concentraciones de letermovir puede conducir a una pérdida de eficacia.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Anticoagulantes orales		
warfarina	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ concentraciones de warfarina (inducción de CYP2C9)	Letermovir puede reducir las concentraciones plasmáticas de warfarina. Se debe vigilar con frecuencia el cociente internacional normalizado (INR) cuando se administre warfarina junto con PREVYMIS[#]. Se recomienda realizar una vigilancia durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir o cambiar el inmunosupresor.
dabigatrán	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ concentraciones de dabigatrán (inducción de gp-P intestinal)	Letermovir puede reducir las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y puede reducir la eficacia de dabigatrán. Se debe evitar el uso concomitante con dabigatrán debido al riesgo de una reducción de la eficacia de dabigatrán. Está contraindicado el uso de dabigatrán cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**.
Sedantes		
midazolam (1 mg en dosis única IV)/letermovir (240 mg una vez la día por vía oral) midazolam (2 mg en dosis única por vía oral)/letermovir (240 mg una vez al día por vía oral)	↑ midazolam IV: AUC 1,47 (1,37; 1,58) $C_{máx}$ 1,05 (0,94; 1,17) Vía oral: AUC 2,25 (2,04; 2,49) $C_{máx}$ 1,72 (1,54; 1,92) (inhibición de CYP3A)	Durante la administración de PREVYMIS junto con midazolam se debe ejercer un control clínico estrecho de la depresión respiratoria y/o de la sedación prolongada. Se debe considerar ajustar la dosis de midazolam[#]. El aumento de la concentración plasmática de midazolam puede ser mayor cuando se administra midazolam oral con letermovir a la dosis clínica que cuando se administra con la dosis estudiada.

Medicamento concomitante	Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS
Agonistas opiáceos		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de opiáceos metabolizados por CYP3A (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilar con frecuencia por si aparecen reacciones adversas relacionadas con estos medicamentos durante su administración conjunta. Puede ser necesario ajustar la dosis de los opiáceos metabolizados por CYP3A[#] (ver sección 4.4). Se recomienda además realizar una vigilancia si se cambia la vía de administración. Cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, la magnitud del aumento en las concentraciones plasmáticas de los opiáceos metabolizados por CYP3A puede ser mayor. Durante la administración de PREVYMIS en combinación con **ciclosporina** y alfentanilo o fentanilo, se debe ejercer una estrecha vigilancia clínica de la depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Consulte la información de prescripción respectiva (ver sección 4.4).
Antiarrítmicos		
amiodarona	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de amiodarona (principalmente inhibición de CYP3A e inhibición o inducción de CYP2C8)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Se recomienda vigilar con frecuencia por si aparecen reacciones adversas relacionadas con la amiodarona durante su administración conjunta. Se debe realizar con regularidad una vigilancia de las concentraciones de amiodarona cuando la amiodarona se administra junto con PREVYMIS[#].
quinidina	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de quinidina (inhibición de CYP3A)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de quinidina. Se debe ejercer una estrecha vigilancia clínica durante la administración de PREVYMIS con quinidina. Consulte la información de prescripción respectiva[#].

Medicamento concomitante	Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS
Medicamentos cardiovasculares		
digoxina[‡] (0,5 mg en dosis única)/letermovir (240 mg dos veces al día)	↔ digoxina AUC 0,88 (0,80; 0,96) $C_{máx}$ 0,75 (0,63; 0,89) (inducción de gp-P)	No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ omeprazol (inducción de CYP2C19) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C19. Puede ser necesario control clínico y ajuste de la dosis.
pantoprazol	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ pantoprazol (probablemente debido a la inducción de CYP2C19) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C19. Puede ser necesario control clínico y ajuste de la dosis.

*Esta tabla no incluye a todas ellas.
[†] ↓ = disminución, ↑ = aumento
↔ = ningún cambio clínicamente importante
[‡] Estudio de interacción unidireccional para evaluar el efecto de letermovir en el medicamento concomitante.
[#] Consultar la información de prescripción respectiva.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de letermovir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar PREVYMIS durante el embarazo, ni en mujeres de edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si letermovir se excreta en la leche materna.

Los datos farmacológicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que letermovir se excreta en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se observaron efectos en la fertilidad de las ratas hembra. Se observó toxicidad testicular irreversible y una disminución de la fertilidad en ratas macho, pero no en ratones macho ni en monos macho.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de PREVYMIS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Se ha notificado fatiga y vértigo en algunos pacientes durante el tratamiento con PREVYMIS, lo que puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de PREVYMIS se basó en un ensayo clínico de Fase 3 (P001) en receptores de un TCMH que recibieron PREVYMIS o placebo hasta la semana 14 después del trasplante y fueron objeto de un seguimiento de seguridad hasta la semana 24 después del trasplante (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia, observadas en al menos el 1 % de los pacientes del grupo tratado con PREVYMIS y con una mayor frecuencia que con placebo fueron: náuseas (7,2%), diarrea (2,4%) y vómitos (1,9%).

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con PREVYMIS fueron náuseas (1,6%), vómitos (0,8%) y dolor abdominal (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron PREVYMIS en ensayos clínicos. A continuación se enumeran las reacciones adversas mediante el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), o muy raras (< 1/10.000).

Tabla 2: Reacciones adversas observadas con PREVYMIS

Frecuencia	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	disgeusia, cefalea

Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	vértigo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas, diarrea, vómitos
Poco frecuentes	dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	creatinina elevada en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	fatiga, edema periférico

Notificación de las sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en humanos con PREVYMIS. En ensayos clínicos de Fase 1, 86 voluntarios sanos recibieron dosis que variaron entre 720 mg/día y 1.440 mg/día de PREVYMIS durante y hasta 14 días. El perfil de reacciones adversas fue similar al de la dosis clínica de 480 mg/día. No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de PREVYMIS. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas en los pacientes e instaurar un tratamiento sintomático apropiado.

Se desconoce si con la diálisis se podría conseguir una eliminación suficiente de PREVYMIS en la circulación sistémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, Código ATC: J05AX18

Mecanismo de acción

Letermovir inhibe el complejo de la ADN terminasa del CMV, necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral resultante. Letermovir afecta a la formación de unidades de genoma de longitud adecuada e interfiere con la maduración del virión.

Actividad antiviral

La mediana del valor CE_{50} de letermovir frente a una colección de cepas de aislados clínicos de CMV en un modelo de infección con cultivo celular fue de 2,1 nM (intervalo = de 0,7 nM a 6,1 nM, n=74).

Resistencia viral

En cultivo celular
Los genes UL56 y UL89 del CMV codifican subunidades de la ADN terminasa del CMV. Se han detectado, en cultivos celulares, mutantes del CMV con una menor sensibilidad a letermovir. Las mutaciones se localizan en el gen UL56 y ocurren entre los residuos aminoácidos 231 y 369 (V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325W, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). Los valores de CE_{50} para estas mutaciones son entre 13 y 8.262 veces mayores que para el virus de referencia en estado natural. Ninguna de las mutaciones conocidas asociadas a resistencia a letermovir afecta al gen UL89.

En estudios clínicos
En un ensayo de Fase 2b en el que se evaluaron dosis de letermovir de 60, 120 o 240 mg/día o placebo durante y hasta 84 días en 131 receptores de un TCMH, se realizó un análisis de la secuencia del ADN de una determinada región del gen UL56 (aminoácidos 231 a 369) con muestras obtenidas de 12 pacientes tratados con letermovir que no habían respondido a profilaxis y de los que se disponía de muestras para el análisis. Un paciente (que recibió 60 mg/día) presentó una variante genotípica (VG) asociada a resistencia a letermovir (V236M).

En un ensayo de Fase 3 (P001), se realizó un análisis de la secuencia del ADN de todas las regiones codificantes de los genes UL56 y UL89 de muestras obtenidas de 22 pacientes tratados con letermovir en la población del grupo de análisis completo (GAC) que no habían respondido a profilaxis y de los que se disponía de muestras para su análisis. Un paciente presentó una VG asociada a resistencia a letermovir (V236M).

Resistencia cruzada

La resistencia cruzada es poco probable con medicamentos que tienen un mecanismo de acción diferente. Letermovir es plenamente activo contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia a los inhibidores de la ADN polimerasa del CMV (como ganciclovir, cidofovir y foscarnet). Estos inhibidores de la ADN polimerasa son plenamente activos contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia a letermovir.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de letermovir en dosis de hasta 960 mg administradas por vía IV sobre el intervalo QTc dentro de un ensayo aleatorizado, de dosis única, controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacino 400 mg por vía oral) de 4 períodos y con grupos cruzados en el que se evaluó exhaustivamente el segmento QT en 33 voluntarios sanos. Letermovir no produce ningún efecto clínicamente importante de prolongación del segmento QTc tras la administración de una dosis de 960 mg IV con concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 veces mayores que la dosis de 480 mg IV.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
Para valorar la profilaxis con letermovir como estrategia de prevención de contraer la infección o la enfermedad por CMV, se evaluó la eficacia de letermovir en un ensayo de Fase 3 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (P001) en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TCMH alogénico. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir letermovir en una dosis de 480 mg una vez al día, ajustada a 240 mg en caso de administrarse conjuntamente con ciclosporina, o placebo. La aleatorización se estratificó en función del centro de investigación y el riesgo (alto frente a bajo) de reactivación del CMV en el momento de la incorporación al estudio. El tratamiento con letermovir se inició después del TCMH (día 0-28 después del trasplante) y continuó hasta la semana 14 después del trasplante. Letermovir se administró por vía oral o IV; la dosis de letermovir fue la misma independientemente de la vía de administración. Se vigiló a los pacientes

hasta la semana 24 después del trasplante con respecto a la variable principal de eficacia y se les hizo un seguimiento continuado hasta la semana 48 después del trasplante.

Se vigiló el ADN de CMV en los pacientes de forma semanal hasta la semana 14 después del trasplante y luego cada dos semanas hasta la semana 24 después del trasplante, con iniciación del tratamiento anticipado estándar para el CMV si los niveles de ADN de CMV en sangre se consideraban clínicamente importantes. Se les hizo un seguimiento a los pacientes hasta la semana 48 después del trasplante.

Entre los 565 pacientes tratados, 373 pacientes recibieron letermovir (incluidos 99 pacientes que recibieron al menos una dosis IV) y 192 recibieron placebo (incluidos 48 pacientes que recibieron al menos una dosis IV). La mediana de tiempo hasta el inicio del tratamiento con letermovir fue de 9 días después del trasplante. El 37% de los pacientes habían logrado el prendimiento en el momento basal. La mediana de edad era de 54 años (intervalo: de 18 a 78 años); 56 pacientes (15%) tenían 65 años de edad o más: el 58% eran varones; el 82% eran de raza blanca; el 10% eran asiáticos; el 2% eran de raza negra o africanos y el 7% eran hispanos o latinos. En el momento basal, el 50% de los pacientes recibieron un tratamiento mieloablativo, el 52% recibieron ciclosporina y el 42% recibieron tacrolimus. Los motivos principales más frecuentes para el trasplante fueron leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mieloblástico (15%) y linfoma (13%). El 12% de los pacientes fueron positivos para el ADN de CMV en el momento basal.

En el momento basal, el 31 % de los pacientes tenían un elevado riesgo de reactivación, definido por uno o más de los criterios siguientes: Donante (hermano) emparentado por el antígeno leucocitario humano (HLA) con al menos una discordancia en uno de los siguientes tres locus de genes HLA: HLA-A, -B o -DR, donante haploidéntico; donante no emparentado con al menos una discordancia en uno de los siguientes cuatro locus de genes HLA: HLA-A, -B, -C y -DRB1; uso de sangre de cordón umbilical como origen de las células madre; uso de injertos con depleción de linfocitos T *ex vivo*; enfermedad de injerto contra huésped (EICH) de grado 2 o superior que exige el uso de corticosteroides sistémicos.

Variable principal de eficacia
La variable principal de eficacia de infección por CMV clínicamente importante en P001 fue definida por la incidencia de los niveles de ADN en sangre que justifican el tratamiento anticipado contra el CMV o la presencia de enfermedad por CMV en el órgano de destino. Se utilizó el criterio "No completa el estudio = Fracaso (NC = F)", según el cual los pacientes que se retirasen del estudio antes de la semana 24 después del trasplante o en los que se desconociera el resultado en la semana 24 después del trasplante, se considerarían fracasos.

En el análisis de la variable principal se demostró que la eficacia de letermovir era superior a la de placebo, como se indica en la Tabla 3. La diferencia calculada entre tratamientos del -23,5 % fue estadísticamente significativa (valor p unilateral < 0,0001).

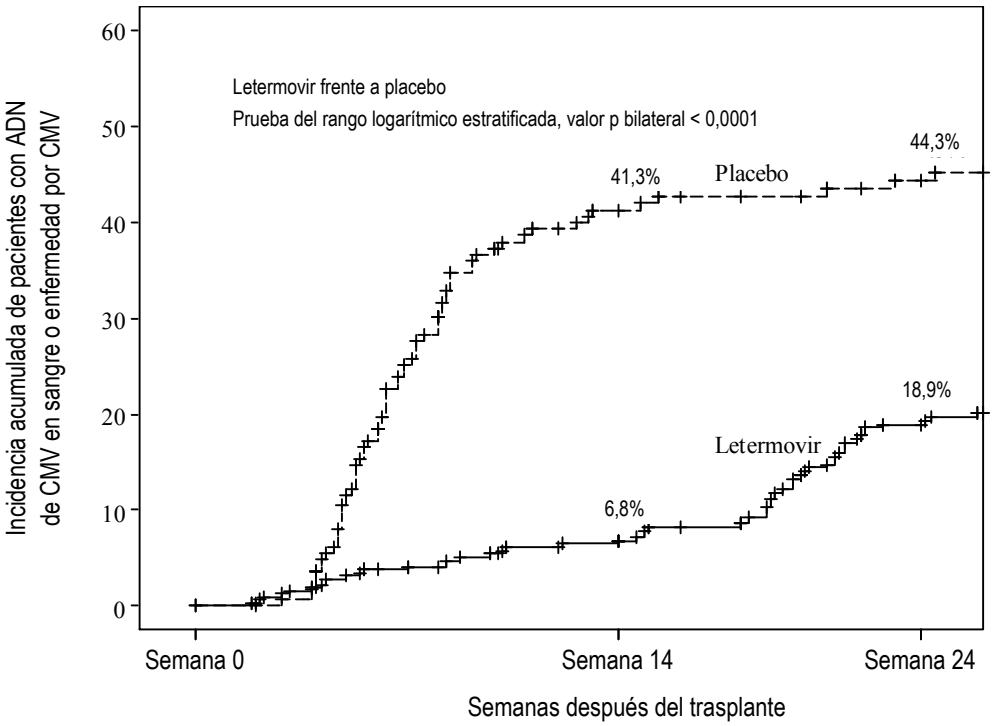
Tabla 3: **P001: Resultados de eficacia en receptores de un TCMH (Criterio NC = F, Población GAC)**

Parámetro	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Variable principal de eficacia (Proporción de pacientes en los que fracasa la profilaxis en la semana 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivos del fracaso[†]		
Infección por CMV clínicamente significativa	57 (17,5)	71 (41,8)
Niveles de ADN en sangre de CMV que justifican el tratamiento anticipado contra el CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Enfermedad por CMV en órgano de destino	5 (1,5)	3 (1,8)
Abandono del estudio	56 (17,2)	27 (15,9)
Resultado desconocido	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferencia entre tratamientos ajustada al estrato (Letermovir-Placebo)[§]		
Diferencia (IC del 95 %)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
valor *p*	<0,0001	

[†] Las categorías de fracaso son mutuamente excluyentes y se basan en la jerarquía de categorías en el orden indicado.
[§] Los IC del 95 % y el valor p para las diferencias entre tratamientos en cuanto al porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado a los estratos con la diferencia ponderada según la media armónica del tamaño de muestra en cada grupo dentro de cada estrato (riesgo alto o bajo). Se utilizó un valor p unilateral ≤ 0,0249 para declarar la significación estadística.
GAC = Grupo de análisis completo; el GAC incluye a los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y excluye a los pacientes con ADN de CMV detectable en el momento basal. Criterio adoptado para los valores desconocidos: Criterio "No completa el estudio=Fracaso (NC=F)". Con el criterio NC=F, el fracaso se definió como todos los pacientes con infección clínicamente importante por CMV o que abandonaron prematuramente el estudio o en los que no se conocía el resultado dentro del margen de la visita realizada en la semana 24 después del trasplante.
N=número de pacientes en cada grupo de tratamiento.
n (%)=Número (porcentaje) de pacientes en cada subcategoría.
Nota: La proporción de pacientes con ADN viral detectable de CMV el día 1 que desarrolló infección por CMV clínicamente importante en el grupo de letermovir fue del 64,6% (31/48) en comparación con el 90,9% (20/22) en el grupo placebo hasta la semana 24 después del trasplante. La diferencia estimada (IC del 95% para la diferencia) fue de -26,1% (-45,9%, -6,3%), con un valor nominal de p unilateral <0,0048.

Los factores asociados con los niveles de ADN en sangre de CMV después de la semana 14 después del trasplante en los pacientes tratados con letermovir fueron el riesgo elevado de reactivación del CMV en el momento basal, EICH, el uso de corticosteroides y el estado seronegativo para CMV del donante.

Figura 1: P001: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta el inicio del tratamiento anticipado contra el CMV o la aparición de enfermedad por CMV en el órgano de destino hasta la semana 24 después del trasplante en receptores de un TCMH (población GAC)



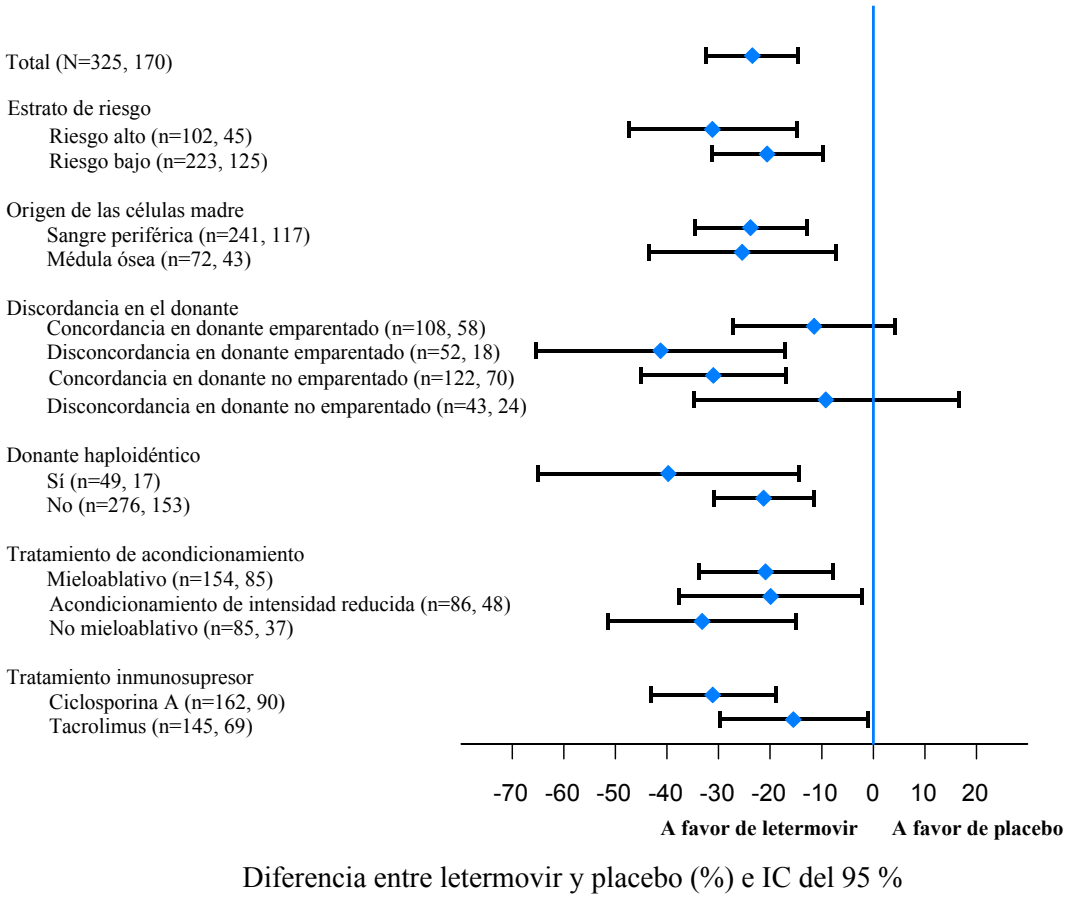
Número de pacientes en situación de riesgo

——— Letermovir	325	270	212
- - - - - - Placebo	170	85	70

No hubo diferencias en la incidencia o en el tiempo de prendimiento entre los grupos de PREVYMIS y de placebo.

La eficacia fue siempre superior con letermovir en todos los subgrupos, incluidos los de riesgo bajo y alto de reactivación del CMV, los tratamientos de acondicionamiento y los tratamientos inmunosupresores concomitantes (ver Figura 2).

Figura 2: P001: Gráfica de Forest de la proporción de pacientes que iniciaron tratamiento anticipado contra el CMV o con enfermedad por CMV en el órgano de destino hasta la semana 24 después del trasplante en subgrupos específicos (criterio NC=F, población GAC)



NC=F, No completa el estudio=Fracaso. Con el criterio NC=F, los pacientes que interrumpieron el estudio antes de la semana 24 después del trasplante o tuvieron un resultado desconocido en la semana 24 después del trasplante se contaron como fracasos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con PREVYMIS en uno o más grupos de la población pediátrica para la profilaxis de la infección por citomegalovirus (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de letermovir se ha caracterizado tras su administración oral e IV en voluntarios sanos y en receptores de un TCMH. La exposición a letermovir aumentó, más de lo que debería haberlo hecho de una manera proporcional a la dosis, con la administración oral o IV. El mecanismo es probablemente la saturación/autoinhibición de OATP1B1/3.

En voluntarios sanos, la media geométrica de los valores AUC y $C_{máx}$ en estado estacionario fue de 71.500 ng•h/ml y 13.000 ng/ml, respectivamente, con 480 mg una vez al día de letermovir oral.

Letermovir alcanzó el estado estacionario entre 9 y 10 días, con un cociente de acumulación de 1,2 para el AUC y de 1,0 para la $C_{máx}$.

En receptores de un TCMH, el AUC de letermovir se calculó utilizando análisis de farmacocinética poblacional con datos de Fase 3 (ver Tabla 4). Las diferencias en la exposición con las distintas pautas de tratamiento no son clínicamente importantes; la eficacia fue similar en todo el intervalo de exposiciones observadas en P001.

Tabla 4: Valores de AUC de letermovir (ng•hr/ml) en receptores de un TCMH

Pauta de tratamiento	**Mediana (Intervalo de predicción del 90 %)***
480 mg por vía oral, sin ciclosporina	34.400 (16.900; 73.700)
480 mg por vía IV, sin ciclosporina	100.000 (65.300; 148.000)
240 mg por vía oral, con ciclosporina	60.800 (28.700; 122.000)
240 mg por vía IV, con ciclosporina	70.300 (46.200; 106.000)
* Predicciones post-hoc para la población a partir del análisis de farmacocinética poblacional utilizando datos de Fase 3	

Absorción

Letermovir se absorbió rápidamente con una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) de 45 minutos a 2,25 horas y disminuyó de una manera bifásica. En receptores de un TCMH, se calculó una biodisponibilidad de letermovir de aproximadamente el 35% con una dosis de letermovir de 480 mg administrada por vía oral una vez al día sin ciclosporina. Se calculó una variabilidad interindividual de la biodisponibilidad de aproximadamente el 37%.

Efecto de la ciclosporina
En receptores de un TCMH, la administración conjunta de ciclosporina aumentó las concentraciones plasmáticas de letermovir debido a la inhibición de OATP1B. En los pacientes, se calculó una biodisponibilidad de letermovir de aproximadamente el 85% con una dosis de letermovir de 240 mg administrada por vía oral una vez al día con ciclosporina.

Cuando letermovir se administra junto con ciclosporina, la dosis recomendada de letermovir es de 240 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Efecto de los alimentos
En voluntarios sanos, la administración oral de una dosis única de 480 mg de letermovir junto con una comida estándar con un elevado contenido en grasas y calorías no afectó a la exposición global (AUC) y produjo un aumento cercano al 30% en las concentraciones máximas ($C_{máx}$) de letermovir. Letermovir se puede administrar por vía oral con o sin alimentos tal como se hizo en los ensayos clínicos (ver sección 4.2).

Distribución

A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que en receptores de un TCMH el volumen de distribución medio en estado estacionario es de 45,5 l tras la administración intravenosa.

Letermovir se une en gran medida (98,2%) a las proteínas del plasma humano *in vitro,* independiente del intervalo de concentración (3 a 100 mg/l) evaluado. Se observó cierta saturación a concentraciones más bajas. La partición de letermovir entre la sangre y el plasma es de 0,56 y es independiente del intervalo de concentraciones (de 0,1 a 10 mg/l) evaluado *in vitro*.

En estudios preclínicos de distribución, letermovir se distribuye en los órganos y tejidos, observándose las concentraciones más altas en el tubo digestivo, las vías biliares y el hígado; y las concentraciones más bajas en el cerebro.

Biotransformación

La mayor parte de los componentes relacionados con letermovir en el plasma es el compuesto original inalterado (96,6%). No se detectan metabolitos principales en el plasma. Letermovir es eliminado en parte mediante glucuronidación mediada por UGT1A1/1A3.

Eliminación

La semivida terminal aparente media de letermovir es de unas 12 horas con la dosis de 480 mg IV en voluntarios sanos. Las principales vía de eliminación de letermovir son la excreción biliar así como glucuronidación directa. El proceso implica los transportadores de captación hepática OATP1B1 y 3 seguido de glucuronidación catalizada por UGT1A1/3.

A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que el aclaramiento plasmático aparente de letermovir en estado estacionario es de 4,84 l/hora tras la administración intravenosa de 480 mg en receptores de un TCMH. Se calcula que la variabilidad individual del aclaramiento plasmático es del 24,6%.

Excreción

Tras la administración oral de letermovir marcado radiactivamente, el 93,3% de la radiactividad se recuperó en las heces. La mayor parte de letermovir se excretó por vía biliar como compuesto original inalterado con una cantidad menor (6% de la dosis) en forma del metabolito acil-glucurónido en las heces. El acil-glucurónido es inestable en las heces. La excreción urinaria de letermovir fue insignificante (< 2% de la dosis).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
El AUC de letermovir en forma libre fue aproximadamente 81% y 4 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh [CP-B], puntuación de 7-9) y grave (clase C de Child-Pugh [CP-C], puntuación de 10-15), respectivamente, que en los voluntarios sanos. Los cambios en la exposición a letermovir en pacientes con insuficiencia hepática moderada no son clínicamente importantes.

Se esperan aumentos pronunciados en la exposición de letermovir en forma libre en pacientes que padecen simultáneamente insuficiencia hepática moderada e insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
El AUC de letermovir en forma libre fue aproximadamente 115 y 81% mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 31,0 a 56,8 ml/min/1,73 m^2) y grave (TFGe de 11,9 a 28,1 ml/min/1,73 m^2), respectivamente, que en los voluntarios sanos. Los cambios en la exposición a letermovir causados por la insuficiencia renal moderada o grave no se consideran clínicamente importantes. No han sido estudiados los pacientes con ERT.

Peso
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que el AUC de letermovir es un 18,7 % menor en los pacientes con un peso de 80-100 kg que en los pacientes con un peso de 67 kg. Esta diferencia no es clínicamente importante.

Raza
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que el AUC de letermovir es un 33,2 % mayor en los asiáticos que en los pacientes de raza blanca. Este cambio no es clínicamente importante.

Sexo
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, no se observan diferencias entre hombres y mujeres en la farmacocinética de letermovir.

Pacientes de edad avanzada
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, no se observa ningún efecto de la edad en la farmacocinética de letermovir. No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Se observó toxicidad testicular irreversible únicamente en ratas con exposiciones sistémicas (AUC) ≥3 veces las exposiciones en humanos con la dosis humana recomendada (DHR). Esta toxicidad se caracterizó por una degeneración de los túbulos seminíferos y oligospermia y residuos celulares en los epidídimos, con disminución del peso de los testículos y epidídimos. No hubo toxicidad testicular en ratas con exposiciones (AUC) similares a las exposiciones en seres humanos con la DHR. Puesto que no se observó toxicidad testicular en ratones ni en monos con la dosis más alta probada y con exposiciones hasta 4 y 2 veces mayores, respectivamente, que las exposiciones en seres humanos con la DHR. Se desconoce su relevancia para los humanos.

Se sabe que el hidroxipropilbetadex puede causar vacuolación renal en ratas tratadas por vía intravenosa con dosis superiores a 50 mg/kg/día. La vacuolación fue observada en los riñones de ratas que recibieron letermovir IV formulado con 1.500 mg/kg/día del excipiente hidroxipropilbetadex de la ciclodextrina.

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis con letermovir.

Mutagénesis

Letermovir no fue genotóxico en una batería de análisis realizados *in vitro* o *in vivo*, incluidos análisis de mutagénesis microbiana, aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y un estudio de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Reproducción

Fertilidad
En los estudios de fertilidad y de primeras fases del desarrollo embrionario en la rata, no se observaron efectos de letermovir en la fertilidad de las hembras. En ratas macho se observó una disminución de la concentración del esperma, de la movilidad de los espermatozoides y de la fertilidad con exposiciones sistémicas 3 o más veces superiores al AUC en humanos con la DHR (ver Toxicidad general).

En monos a los que se administró letermovir, no hubo evidencia de toxicidad testicular según la evaluación histopatológica, la medición del tamaño de los testículos, el análisis de hormonas en sangre (hormona folículo-estimulante, inhibina B y testosterona) y la evaluación del esperma (recuento, movilidad y morfología), con exposiciones sistémicas aproximadamente dos veces superiores al AUC en seres humanos con la DHR.

Desarrollo

En ratas, se observó toxicidad en las madres (incluida una menor ganancia de peso) con la dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces mayor que el AUC con la DHR); en las crías, se observó disminución del peso fetal con retraso de la osificación, fetos ligeramente edematosos y aumento de la incidencia de cordones umbilicales acortados; y de variaciones y malformaciones en vértebras, costillas y pelvis. No se observaron efectos en las madres ni en el desarrollo con la dosis de 50 mg/kg/día (aproximadamente 2,5 veces el AUC con la DHR).

En conejos, se observó toxicidad en las madres (incluidas muertes y abortos) con la dosis de 225 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el AUC con la DHR); en las crías, se observó un aumento de la incidencia de malformaciones y variaciones en las vértebras y las costillas.

En el estudio de desarrollo pre- y postnatal, se administró letermovir por vía oral a ratas gestantes. No se observó toxicidad para el desarrollo con la exposición más alta evaluada (2 veces el AUC con la DHR).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa de sodio (E468)
Povidona (E1201)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina (E1518)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (solo para los comprimidos de 480 mg) (E172)
Cera de carnauba (E903)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película de 240 mg
Tarjetón con blíster de poliamida/aluminio/PVC- aluminio. Cada caja contiene cuatro (4) tarjetones de cartón, cada uno de las cuales contiene un blíster de 7 unidades, para un total de 28 comprimidos.

Comprimidos recubiertos con película de 480 mg
Tarjetón con blíster de poliamida/aluminio/PVC- aluminio. Cada caja contiene cuatro (4) tarjetones de cartón, cada uno de las cuales contiene un blíster de 7 unidades, para un total de 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg concentrado para solución para perfusión
PREVYMIS 480 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PREVYMIS 240 mg concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 240 mg (12 ml por vial) de letermovir.
Cada ml contiene 20 mg de letermovir.

PREVYMIS 480 mg concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 480 mg (24 ml por vial) de letermovir.
Cada ml contiene 20 mg de letermovir.

Excipiente con efecto conocido
Este medicamento contiene 23 mg (1,0 mmol) de sodio por vial de 240 mg, equivalente al 1,15% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.
Este medicamento contiene 46 mg (2,0 mmol) de sodio por vial de 480 mg, equivalente al 2,30% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Cada dosis de 240 mg (vial de 12 ml) de este medicamento contiene 1.800 mg de hidroxipropilbetadex (ciclodextrina).
Cada dosis de 480 mg (vial de 24 ml) de este medicamento contiene 3.600 mg de hidroxipropilbetadex (ciclodextrina).
Para más información, ver sección 4.2.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Líquido transparente e incoloro

pH entre 7 y 8

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PREVYMIS está indicado para la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Se debe considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de los antivirales.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con PREVYMIS debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes que han sido sometidos a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Posología

PREVYMIS también se encuentra disponible para su administración por vía oral (comprimidos recubiertos con película de 240 mg y 480 mg).

PREVYMIS comprimidos y concentrado para solución para perfusión son intercambiables y pueden utilizarse indistintamente a criterio del médico, sin necesidad de ajustar la dosis.

La dosis recomendada de PREVYMIS es de 480 mg una vez al día.

El tratamiento con PREVYMIS se debe iniciar después del TCMH. El tratamiento con PREVYMIS se puede iniciar el mismo día del trasplante y no más tarde de 28 días después del trasplante. El tratamiento con PREVYMIS se puede iniciar antes o después del prendimiento. La profilaxis con PREVYMIS se debe mantener durante 100 días después del trasplante.

La seguridad y la eficacia del uso de letermovir durante más de 100 días no han sido estudiadas en los ensayos clínicos. La profilaxis prolongada con letermovir más allá de los 100 días después del trasplante puede ser beneficiosa en algunos pacientes con alto riesgo de reactivación tardía del CMV (ver sección 5.1). El uso de la profilaxis con letermovir durante más de 100 días requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo.

Ajuste de la dosis
Si se administra PREVYMIS de forma conjunta con ciclosporina, la dosis de PREVYMIS se debe reducir a 240 mg una vez al día (ver las secciones 4.5 y 5.2).

- Si el tratamiento con ciclosporina se inicia después de iniciar el tratamiento con PREVYMIS, la siguiente dosis de PREVYMIS se debe reducir a 240 mg una vez al día.
- Si el tratamiento con ciclosporina se suspende después de iniciar el tratamiento con PREVYMIS, la siguiente dosis de PREVYMIS se debe aumentar a 480 mg una vez al día.
- Si la administración de ciclosporina se interrumpe temporalmente por haberse alcanzado unas concentraciones altas de ciclosporina, no será necesario ajustar la dosis de PREVYMIS.

Dosis olvidadas
Si se olvida una dosis, se le debe administrar al paciente lo antes posible. Si es la hora de la siguiente dosis, omitir la dosis olvidada y proseguir con el tratamiento de la manera habitual. No se debe duplicar la dosis siguiente ni administrar una dosis mayor de la prescrita.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis de PREVYMIS en función de la edad (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de PREVYMIS en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) a moderada (clase B de Child-Pugh). PREVYMIS no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal simultánea
PREVYMIS no está recomendado en pacientes que padecen simultáneamente insuficiencia hepática moderada e insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No se recomienda ajustar la dosis de PREVYMIS en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se puede hacer ninguna recomendación de dosis para pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que están o no en diálisis. No se ha demostrado la eficacia y la seguridad en pacientes con ERT.

PREVYMIS concentrado para solución para perfusión contiene hidroxipropilbetadex. Se espera que la exposición clínica prevista a hidroxipropilbetadex con la administración por vía intravenosa de letermovir sea de aproximadamente 3.600 mg/día con una dosis de letermovir de 480 mg. No se han producido casos de lesiones hepáticas causadas por hidroxipropilbetadex en estudios realizados en humanos con letermovir administrado por vía intravenosa con duraciones del tratamiento de hasta 47 días. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) que reciban PREVYMIS, se puede producir acumulación de hidroxipropilbetadex (ver sección 5.3). Se debe vigilar estrechamente las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de PREVYMIS en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Sólo para vía intravenosa.

PREVYMIS concentrado para solución para perfusión requiere dilución (ver sección 6.6) antes de su administración.

Se debe administrar PREVYMIS exclusivamente mediante perfusión intravenosa (IV). No se debe administrar PREVYMIS de forma rápida o en embolada intravenosa.

Tras su dilución, se debe administrar PREVYMIS mediante perfusión intravenosa a través de una vía periférica o de un catéter venoso central, con una duración total de unos 60 minutos. Se debe administrar el contenido entero de la bolsa IV.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante con pimozida (ver las secciones 4.4 y 4.5).

La administración concomitante con alcaloides del cornezuelo del centeno (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Cuando se combina letermovir con ciclosporina:
Está contraindicado el uso concomitante con dabigatrán, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o pitavastatina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vigilancia del ADN de CMV

Se estableció la seguridad y la eficacia de letermovir en pacientes con un resultado negativo de la prueba de ADN de CMV antes del inicio de la profilaxis. Se vigiló el ADN de CMV de forma semanal hasta la semana 14 después del trasplante y luego cada dos semanas hasta la semana 24 después del trasplante. En los casos que los niveles de ADN de CMV en sangre o enfermedad por CMV se consideraban clínicamente importantes, la profilaxis con letermovir fue interrumpida y se inició el tratamiento anticipado estándar para el CMV. En pacientes en los que se inició la profilaxis con

letermovir y posteriormente se comprobó que la prueba de ADN de CMV basal era positiva, se podía continuar la profilaxis si no se cumplían los criterios del tratamiento anticipado (ver sección 5.1).

Riesgo de reacciones adversas o disminución del efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas

El uso concomitante de PREVYMIS con determinados medicamentos puede dar lugar a importantes interacciones medicamentosas conocidas o probables, algunas de las cuales pueden dar lugar a:

- posibles reacciones adversas clínicamente importantes como consecuencia del aumento de la exposición a los medicamentos concomitantes o a letermovir.
- una disminución importante de las concentraciones plasmáticas del medicamento concomitante, lo que puede disminuir el efecto terapéutico del medicamento concomitante.

Ver Tabla 1 para consultar las medidas para prevenir o controlar estas importantes interacciones medicamentosas conocidas o probables, incluyendo las recomendaciones posológicas (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Interacciones medicamentosas

PREVYMIS se debe utilizar con precaución junto con medicamentos que son sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), ya que la administración conjunta puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A. Se recomienda una estrecha vigilancia y/o ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A administrados de forma conjunta (ver sección 4.5).
Generalmente se recomienda aumentar la vigilancia de las concentraciones de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus durante las primeras 2 semanas después de iniciar y de completar el tratamiento con letermovir (ver sección 4.5), así como después de cambiar la vía de administración de letermovir.

Letermovir es un inductor moderado de enzimas y de transportadores. La inducción puede dar lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos que son metabolizados y transportados (ver sección 4.5). Por lo tanto, se recomienda realizar una determinación de las concentraciones plasmáticas (TDM, por sus siglas en inglés) de voriconazol y fenitoína. Se debe evitar el uso concomitante con dabigatrán debido al riesgo de una reducción de la eficacia de dabigatrán.

Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son transportados por OATP1B1/3, tales como muchas de las estatinas (ver sección 4.5 y Tabla 1).

Excipientes

PREVYMIS 240 mg concentrado para solución para perfusión contiene 23 mg (o 1,0 mmol) de sodio por dosis. Los pacientes que sigan una dieta con control de sodio deben tener esto en cuenta.

PREVYMIS 480 mg concentrado para solución para perfusión contiene 46 mg (o 2,0 mmol) de sodio por dosis. Los pacientes que sigan una dieta con control de sodio deben tener esto en cuenta.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información general sobre las diferencias en la exposición entre los diferentes tratamientos con letermovir
- La exposición plasmática de letermovir calculada es diferente dependiendo de la pauta posológica utilizada (ver tabla en la sección 5.2.). Por lo tanto, las consecuencias clínicas de las interacciones medicamentosas con letermovir dependerán de qué pauta posológica de letermovir se use y de si letermovir se combina o no con ciclosporina.
- La combinación de ciclosporina y letermovir puede dar lugar a efectos más pronunciados o adicionales en los medicamentos que se toman de forma concomitante en comparación con letermovir solo (ver Tabla 1).

Efectos de otros medicamentos sobre letermovir

Las vías de eliminación de letermovir *in vivo* son la excreción biliar y la glucuronidación. Se desconoce la importancia relativa de estas vías. Ambas vías de eliminación incluyen la captación activa en el hepatocito a través de los transportadores de captación hepática OATP1B1/3. Después de la captación, la glucuronidación de letermovir está mediada por UGT1A1 y 3. Letermovir también parece estar sujeto al flujo de salida mediado por la glucoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el hígado y en el intestino (ver sección 5.2).

Inductores de enzimas que metabolizan medicamentos o de transportadores
Se espera que la administración de PREVYMIS junto con inductores de lugar a reducciones de las concentraciones plasmáticas de letermovir.

Para letermovir oral sin ciclosporina:
El tratamiento combinado con inductores moderados y potentes puede dar lugar a la exposición subterapéutica de letermovir.

Para letermovir oral con ciclosporina o letermovir intravenoso con o sin ciclosporina:
Los inductores potentes pueden dar lugar a una exposición subterapéutica de letermovir.

- Como ejemplos de inductores potentes se incluyen rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifabutina y fenobarbital.
- Como ejemplos de inductores moderados se incluyen tioridazina, modafinilo, ritonavir, lopinavir, efavirenz y etravirina.

Efectos adicionales de otros medicamentos sobre letermovir, importantes cuando se combinan con ciclosporina

Inhibidores de OATP1B1 o 3
La administración de PREVYMIS junto con medicamentos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si se administra PREVYMIS junto con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de PREVYMIS es de 240 mg una vez al día (ver Tabla 1 y las secciones 4.2 y 5.2). Se recomienda precaución si se añaden otros inhibidores de OATP1B1/3 al uso combinado de letermovir con ciclosporina.
- Como ejemplos de inhibidores de OATP1B1 se incluyen rifampicina, gemfibrozilo, eritromicina, claritromicina y algunos inhibidores de la proteasa (atazanavir, lopinavir, ritonavir, simeprevir).

Inhibidores de gp-P/BCRP
Los resultados *in vitro* indican que letermovir es un sustrato de gp-P/BCRP. No se prevé que los cambios en las concentraciones plasmáticas de letermovir debido a la inhibición de gp-P/BCRP sean clínicamente importantes. Sin embargo, se recomienda precaución si se añaden inhibidores de gp-P/BCRP al uso combinado de letermovir con ciclosporina.
- Como ejemplos de inhibidores de gp-P/BCRP se incluyen claritromicina, eritromicina, azitromicina, itraconazol, ketoconazol, verapamilo, quinidina, fluvoxamina, ranolazina y algunos inhibidores de la proteasa del VIH.

Efectos de letermovir sobre otros medicamentos

Medicamentos eliminados principalmente a través del metabolismo o afectados por transporte activo
Letermovir, *in vivo,* es un inductor frecuente de enzimas y de transportadores. A menos que una enzima o transportador particular también sea inhibido (ver a continuación), lo esperable es la inducción. Por lo tanto, letermovir probablemente puede dar lugar a una reducción de la exposición plasmática y probablemente reducir la eficacia de los medicamentos administrados de forma conjunta que son eliminados principalmente a través del metabolismo o mediante transporte activo.

La magnitud del efecto inductor depende de la vía de administración de letermovir y de si se usa de forma concomitante con ciclosporina. Se puede esperar el efecto de inducción completo después de 10-14 días de tratamiento con letermovir. El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario de un medicamento específico afectado también influirá en el tiempo necesario para alcanzar el efecto completo en las concentraciones plasmáticas.

Letermovir es un inhibidor de CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 *in vitro* y de OAT3 a concentraciones importantes *in vivo*. Existen estudios *in vivo* que investigan el efecto neto sobre CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3 además de sobre CYP2C19. Se desconoce el efecto neto *in vivo* sobre las otras enzimas y transportadores enumerados. La información detallada se presenta a continuación.

Se desconoce si letermovir puede afectar la exposición de piperacilina/tazobactam, amfotericina B y micafungina. No se ha investigado la posible interacción entre letermovir y estos medicamentos. Existe un riesgo teórico de exposición reducida debido a la inducción, pero actualmente se desconoce la magnitud del efecto y, por lo tanto, la relevancia clínica.

Medicamentos metabolizados por CYP3A
Letermovir es un inhibidor moderado de CYP3A *in vivo*. La administración de PREVYMIS junto con midazolam (un substrato de CYP3A) por vía oral da lugar a un aumento de 2-3 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam. La administración conjunta de PREVYMIS puede dar lugar a aumentos clínicamente importantes de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A administrados de forma conjunta (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- Como ejemplos de tales medicamentos se incluyen ciertos inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), inhibidores de la HMG-CoA reductasa y amiodarona (ver Tabla 1). La pimozida y los alcaloides del cornezuelo del centeno están contraindicados (ver sección 4.3).

La magnitud del efecto inhibidor de CYP3A depende de la vía de administración de letermovir y de si se usa de forma concomitante con ciclosporina.

Debido a la inhibición dependiente del tiempo y a la inducción simultánea, el efecto inhibidor neto de la enzima puede que no se alcance hasta después de 10-14 días. El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario de un medicamento específico afectado también influirá en el tiempo necesario para alcanzar el efecto completo en las concentraciones plasmáticas. Al finalizar el tratamiento, el efecto inhibidor tarda de 10 a 14 días en desaparecer. Si se realiza vigilancia, se recomienda que se haga durante las primeras 2 semanas después de iniciar y terminar el tratamiento con letermovir (ver sección 4.4), así como después de cambiar la vía de administración de letermovir.

Medicamentos transportados por OATP1B1/3
Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración de PREVYMIS puede dar lugar a un aumento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos de OATP1B1/3.
- Como ejemplos de tales medicamentos se incluyen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fexofenadina, repaglinida y gliburida (ver Tabla 1). Comparando el tratamiento con letermovir administrado sin ciclosporina, el efecto es más pronunciado después de la administración IV que con la administración oral de letermovir.
La magnitud de la inhibición de OATP1B1/3 en los medicamentos administrados de forma conjunta probablemente es mayor cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina (un potente inhibidor de OATP1B1/3). Esto se debe considerar cuando se cambia el tratamiento con letermovir durante el tratamiento con un sustrato de OATP1B1/3.

Medicamentos metabolizados por CYP2C9 y/o CYP2C19
La administración de PREVYMIS junto con voriconazol (un substrato de CYP2C19) da lugar a una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, lo que indica que letermovir es un inductor de CYP2C19. Es probable que CYP2C9 también sea inducida. Letermovir

tiene la capacidad de disminuir la exposición de los sustratos de CYP2C9 y/o CYP2C19, posiblemente dando lugar a niveles subterapéuticos.
- Como ejemplos de tales medicamentos se incluyen warfarina, fenitoína, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidina y tolbutamida (ver Tabla 1).
Se espera que el efecto sea menos pronunciado para la administración de letermovir por vía oral sin ciclosporina, que para la administración de letermovir por vía IV con o sin ciclosporina, o para la administración de letermovir por vía oral con ciclosporina. Esto se debe considerar cuando se cambia el tratamiento con letermovir durante el tratamiento con un sustrato de CYP2C9 o CYP2C19. Ver también la información general descrita anteriormente sobre inducción en relación a la evolución del tiempo de la interacción.

Medicamentos metabolizados por CYP2C8
Letermovir inhibe CYP2C8 *in vitro* pero también puede inducir CYP2C8 basado en su capacidad de inducción. Se desconoce el efecto neto *in vivo*.
- Como ejemplo de un medicamento que se elimina principalmente por CYP2C8 está la repaglinida (ver Tabla 1). No se recomienda el uso concomitante de repaglinida y letermovir con o sin ciclosporina.

Medicamentos transportados por la gp-P en el intestino
Letermovir es un inductor de la gp-P intestinal. La administración de PREVYMIS puede dar lugar a una disminución clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta que son transportados mayoritariamente por la gp-P en el intestino, tales como dabigatrán y sofosbuvir.

Medicamentos metabolizados por CYP2B6, UGT1A1 o transportados por BCRP u OATP2B1
Letermovir es un inductor frecuente *in vivo* pero también se ha observado que inhibe CYP2B6, UGT1A1, BCRP y OATP2B1 *in vitro*. Se desconoce el efecto neto *in vivo*. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de estas enzimas o de estos transportadores pueden aumentar o disminuir cuando se administran junto con letermovir. Se puede recomendar una vigilancia adicional; consultar la información de prescripción de tales medicamentos.
- Como ejemplos de medicamentos que son metabolizados por CYP2B6 se incluyen bupropión y efavirenz.
- Como ejemplos de medicamentos que son metabolizados por UGT1A1 se incluyen raltegravir y dolutegravir.
- Como ejemplos de medicamentos que son transportados por BCRP se incluyen rosuvastatina y sulfasalazina.
- Como ejemplo de un medicamento que es transportado por OATP2B1 se incluye celiprolol.

Medicamentos transportados por el transportador renal OAT3
Los datos *in vitro* indican que letermovir es un inhibidor de OAT3; por lo tanto, letermovir puede ser un inhibidor de OAT3 *in vivo.* Las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3 pueden aumentar.
- Como ejemplos de medicamentos que son transportados por OAT3 se incluyen ciprofloxacino, tenofovir, imipenem y cilastatina.

<u>Información general</u>
Si se realizan ajustes de dosis de los medicamentos concomitantes como consecuencia del tratamiento con PREVYMIS, se deberán volver a ajustar las dosis después de haber completado el tratamiento con PREVYMIS. También puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se cambia la vía de administración o el inmunosupresor.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas clínicamente importantes, confirmadas o posibles. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con PREVYMIS o son interacciones medicamentosas esperadas que pueden ocurrir con PREVYMIS (ver las secciones 4.3, 4.4, 5.1 y 5.2).

Tabla 1: Interacciones y recomendaciones posológicas con otros medicamentos. Tenga en cuenta que la tabla no incluye a todas ellas pero proporciona ejemplos de interacciones clínicamente importantes. Ver también las interacciones medicamentosas descritas en los apartados anteriores.

A menos que se especifique lo contrario, los estudios de interacción se han realizado con letermovir oral sin ciclosporina. Tenga en cuenta que la posibilidad de interacción y las consecuencias clínicas pueden ser diferentes dependiendo de si letermovir se administra por vía oral o IV y si se usa ciclosporina de forma concomitante. Cuando se cambie la vía de administración o si se cambia de inmunosupresor, se debe revisar de nuevo la recomendación relativa a la administración conjunta.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración† Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Antifúngicos		
fluconazol	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ fluconazol ↔ letermovir	No se requiere ajuste de dosis.
posaconazol‡ (300 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) $C_{máx}$ 1,11 (0,95; 1,29)	No se requiere ajuste de dosis.
voriconazol‡ (200 mg dos veces al día)/letermovir (480 mg al día)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) $C_{máx}$ 0,61 (0,53; 0,71) (inducción de CYP2C9/19)	Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda realizar una TDM de voriconazol durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir o cambiar el inmunosupresor.
Antivirales		
aciclovir‡ (400 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) $C_{máx}$ 0,82 (0,71; 0,93)	No se requiere ajuste de dosis.
valaciclovir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ valaciclovir	No se requiere ajuste de dosis.

Medicamento concomitante	Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
atorvastatina[‡] (20 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↑ atorvastatina AUC 3,29 (2,84; 3,82) $C_{máx}$ 2,17 (1,76; 2,67) (inhibición de CYP3A y OATP1B1/3)	Se debe ejercer una estrecha vigilancia por si se aparecen acontecimientos adversos asociados a las estatinas, tales como miopatía. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se administra junto con PREVYMIS[#]. Aunque no se ha estudiado, cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, se espera que la magnitud del aumento en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina sea mayor que con PREVYMIS solo. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, está contraindicado el uso de atorvastatina.
simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (inhibición de CYP3A y OATP1B1/3)	Letermovir puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de estas estatinas. No se recomienda el uso concomitante con PREVYMIS solo. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, está contraindicado el uso de estas estatinas.
fluvastatina, pravastatina	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la estatina. Cuando PREVYMIS se administra junto con estas estatinas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de la estatina[#]. Se debe ejercer una estrecha vigilancia por si aparecen acontecimientos adversos asociados a las estatinas, tales como miopatía. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, no se recomienda el uso de pravastatina mientras que para fluvastatina puede ser necesaria una reducción de la dosis[#]. Se debe ejercer una estrecha vigilancia por si aparecen acontecimientos adversos asociados a las estatinas, tales como miopatía.

Medicamento concomitante	Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS
Inmunosupresores		
ciclosporina (50 mg en dosis única)/letermovir (240 mg al día)	↑ ciclosporina AUC 1,66 (1,51; 1,82) $C_{máx}$ 1,08 (0,97; 1,19) (inhibición de CYP3A)	Si se administra PREVYMIS junto con ciclosporina, se debe reducir la dosis de PREVYMIS a 240 mg una vez al día (ver las secciones 4.2 y 5.1). Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de ciclosporina en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de ciclosporina según sea necesario[#].
ciclosporina (200 mg en dosis única)/letermovir (240 mg al día)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) $C_{máx}$ 1,48 (1,33; 1,65) (inhibición de OATP1B1/3)	
micofenolato mofetilo (1 g en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ ácido micofenólico AUC 1,08 (0,97; 1,20) $C_{máx}$ 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) $C_{máx}$ 1,11 (0,93; 1,34)	No se requiere ajuste de dosis.
sirolimus[‡] (2 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) $C_{máx}$ 2,76 (2,48; 3,06) (inhibición de CYP3A) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de sirolimus en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de sirolimus según sea necesario[#]. Se recomienda vigilar con frecuencia las concentraciones de sirolimus en el momento del inicio o de la suspensión de la administración de ciclosporina junto con PREVYMIS. Cuando PREVYMIS se administre junto con ciclosporina, consulte además la información de prescripción de sirolimus para ver las recomendaciones de dosificación específicas en el uso de sirolimus con ciclosporina. Cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, la magnitud del aumento en las concentraciones plasmáticas de sirolimus puede ser mayor que con PREVYMIS solo.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
tacrolimus (5 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) $C_{máx}$ 1,57 (1,32; 1,86) (inhibición de CYP3A)	Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de tacrolimus en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de tacrolimus según sea necesario[#].
tacrolimus (5 mg en dosis única)/letermovir (80 mg dos veces al día)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) $C_{máx}$ 0,92 (0,84; 1,00)	
Anticonceptivos orales		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG)[‡] (0,15 mg) en dosis única/letermovir (480 mg al día)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) $C_{máx}$ 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) $C_{máx}$ 0,95 (0,86; 1,04)	No se requiere ajuste de dosis.
Otros anticonceptivos esteroideos orales de acción sistémica	Riesgo de ↓ concentraciones del anticonceptivo esteroideo	Letermovir puede reducir las concentraciones plasmáticas de otros anticonceptivos esteroideos orales, afectando así a su eficacia. Para garantizar un efecto anticonceptivo adecuado con un anticonceptivo oral, se deben elegir medicamentos que contengan EE y LNG.
Antidiabéticos		
repaglinida	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ o ↓ concentraciones de repaglinida (inducción de CYP2C8, inhibición de CYP2C8 y OATP1B)	Letermovir puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de repaglinida. (Se desconoce el efecto neto). No se recomienda el uso concomitante. Cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de repaglinida debido a la inhibición adicional de OATP1B por la ciclosporina. No se recomienda el uso concomitante[#].

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
gliburida	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de gliburida (inhibición de OATP1B1/3, inhibición de CYP3A e inducción de CYP2C9)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gliburida. Se recomienda vigilar con frecuencia las concentraciones de glucosa durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir. Cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, consulte además la información de prescripción de gliburida para ver las recomendaciones de dosificación específicas.
Antiepilépticos (ver además la información general descrita fuera de la tabla)		
fenitoína	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ concentraciones de fenitoína (inducción de CYP2C9/19) ↓ concentraciones de letermovir	Letermovir puede reducir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de fenitoína cuando la fenitoína se administre junto con PREVYMIS. Se recomienda realizar una TDM durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir o cambiar el inmunosupresor. La reducción en las concentraciones de letermovir puede conducir a una pérdida de eficacia.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Anticoagulantes orales		
warfarina	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ concentraciones de warfarina (inducción de CYP2C9)	Letermovir puede reducir las concentraciones plasmáticas de warfarina. Se debe vigilar con frecuencia el cociente internacional normalizado (INR) cuando se administre warfarina junto con PREVYMIS[#]. Se recomienda realizar una vigilancia durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir o cambiar el inmunosupresor.
dabigatrán	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ concentraciones de dabigatrán (inducción de gp-P intestinal)	Letermovir puede reducir las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y puede reducir la eficacia de dabigatrán. Se debe evitar el uso concomitante con dabigatrán debido al riesgo de una reducción de la eficacia de dabigatrán. Está contraindicado el uso de dabigatrán cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**.
Sedantes		
midazolam (1 mg en dosis única IV)/letermovir (240 mg una vez la día por vía oral) midazolam (2 mg en dosis única por vía oral)/letermovir (240 mg una vez al día por vía oral)	↑ midazolam IV: AUC 1,47 (1,37; 1,58) $C_{máx}$ 1,05 (0,94; 1,17) Vía oral: AUC 2,25 (2,04; 2,49) $C_{máx}$ 1,72 (1,54; 1,92) (inhibición de CYP3A)	Durante la administración de PREVYMIS junto con midazolam se debe ejercer un control clínico estrecho de la depresión respiratoria y/o de la sedación prolongada. Se debe considerar ajustar la dosis de midazolam[#]. El aumento de la concentración plasmática de midazolam puede ser mayor cuando se administra midazolam oral con letermovir a la dosis clínica que cuando se administra con la dosis estudiada.

Medicamento concomitante	Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS
Agonistas opiáceos		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de opiáceos metabolizados por CYP3A (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilar con frecuencia por si aparecen reacciones adversas relacionadas con estos medicamentos durante su administración conjunta. Puede ser necesario ajustar la dosis de los opiáceos metabolizados por CYP3A[#] (ver sección 4.4). Se recomienda además realizar una vigilancia si se cambia la vía de administración. Cuando PREVYMIS se administra junto con **ciclosporina**, la magnitud del aumento en las concentraciones plasmáticas de los opiáceos metabolizados por CYP3A puede ser mayor. Durante la administración de PREVYMIS en combinación con **ciclosporina** y alfentanilo o fentanilo, se debe ejercer una estrecha vigilancia clínica de la depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Consulte la información de prescripción respectiva (ver sección 4.4).
Antiarrítmicos		
amiodarona	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de amiodarona (principalmente inhibición de CYP3A e inhibición o inducción de CYP2C8)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Se recomienda vigilar con frecuencia por si aparecen reacciones adversas relacionadas con la amiodarona durante su administración conjunta. Se debe realizar con regularidad una vigilancia de las concentraciones de amiodarona cuando la amiodarona se administra junto con PREVYMIS[#].
quinidina	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ concentraciones de quinidina (inhibición de CYP3A)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de quinidina. Se debe ejercer una estrecha vigilancia clínica durante la administración de PREVYMIS con quinidina. Consulte la información de prescripción respectiva[#].

Medicamento concomitante	Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS
Medicamentos cardiovasculares		
digoxina[‡] (0,5 mg en dosis única)/letermovir (240 mg dos veces al día)	↔ digoxina AUC 0,88 (0,80; 0,96) $C_{máx}$ 0,75 (0,63; 0,89) (inducción de gp-P)	No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ omeprazol (inducción de CYP2C19) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C19. Puede ser necesario control clínico y ajuste de la dosis.
pantoprazol	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ pantoprazol (probablemente debido a la inducción de CYP2C19) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C19. Puede ser necesario control clínico y ajuste de la dosis.

*Esta tabla no incluye a todas ellas.
[†] ↓ = disminución, ↑ = aumento
↔ = ningún cambio clínicamente importante
[‡] Estudio de interacción unidireccional para evaluar el efecto de letermovir en el medicamento concomitante.
[#] Consultar la información de prescripción respectiva.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de letermovir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar PREVYMIS durante el embarazo, ni en mujeres de edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si letermovir se excreta en la leche materna.

Los datos farmacológicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que letermovir se excreta en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se observaron efectos en la fertilidad de las ratas hembra. Se observó toxicidad testicular irreversible y una disminución de la fertilidad en ratas macho, pero no en ratones macho ni en monos macho.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de PREVYMIS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Se ha notificado fatiga y vértigo en algunos pacientes durante el tratamiento con PREVYMIS, lo que puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de PREVYMIS se basó en un ensayo clínico de Fase 3 (P001) en receptores de un TCMH que recibieron PREVYMIS o placebo hasta la semana 14 después del trasplante y fueron objeto de un seguimiento de seguridad hasta la semana 24 después del trasplante (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia, observadas en al menos el 1 % de los pacientes del grupo tratado con PREVYMIS y con una mayor frecuencia que con placebo fueron: náuseas (7,2%), diarrea (2,4%) y vómitos (1,9%).

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con PREVYMIS fueron náuseas (1,6%), vómitos (0,8%) y dolor abdominal (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron PREVYMIS en ensayos clínicos. A continuación se enumeran las reacciones adversas mediante el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), o muy raras (< 1/10.000).

Tabla 2: Reacciones adversas observadas con PREVYMIS

Frecuencia	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	disgeusia, cefalea

Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	vértigo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas, diarrea, vómitos
Poco frecuentes	dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	creatinina elevada en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	fatiga, edema periférico

Notificación de las sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en humanos con PREVYMIS. En ensayos clínicos de Fase 1, 86 voluntarios sanos recibieron dosis que variaron entre 720 mg/día y 1.440 mg/día de PREVYMIS durante y hasta 14 días. El perfil de reacciones adversas fue similar al de la dosis clínica de 480 mg/día. No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de PREVYMIS. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas en los pacientes e instaurar un tratamiento sintomático apropiado.

Se desconoce si con la diálisis se podría conseguir una eliminación suficiente de PREVYMIS en la circulación sistémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, Código ATC: J05AX18

Mecanismo de acción

Letermovir inhibe el complejo de la ADN terminasa del CMV, necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral resultante. Letermovir afecta a la formación de unidades de genoma de longitud adecuada e interfiere con la maduración del virión.

Actividad antiviral

La mediana del valor CE_{50} de letermovir frente a una colección de cepas de aislados clínicos de CMV en un modelo de infección con cultivo celular fue de 2,1 nM (intervalo = de 0,7 nM a 6,1 nM, n=74).

Resistencia viral

En cultivo celular
Los genes UL56 y UL89 del CMV codifican subunidades de la ADN terminasa del CMV. Se han detectado, en cultivos celulares, mutantes del CMV con una menor sensibilidad a letermovir. Las mutaciones se localizan en el gen UL56 y ocurren entre los residuos aminoácidos 231 y 369 (V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325W, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). Los valores de CE_{50} para estas mutaciones son entre 13 y 8.262 veces mayores que para el virus de referencia en estado natural. Ninguna de las mutaciones conocidas asociadas a resistencia a letermovir afecta al gen UL89.

En estudios clínicos
En un ensayo de Fase 2b en el que se evaluaron dosis de letermovir de 60, 120 o 240 mg/día o placebo durante y hasta 84 días en 131 receptores de un TCMH, se realizó un análisis de la secuencia del ADN de una determinada región del gen UL56 (aminoácidos 231 a 369) con muestras obtenidas de 12 pacientes tratados con letermovir que no habían respondido a profilaxis y de los que se disponía de muestras para el análisis. Un paciente (que recibió 60 mg/día) presentó una variante genotípica (VG) asociada a resistencia a letermovir (V236M).

En un ensayo de Fase 3 (P001), se realizó un análisis de la secuencia del ADN de todas las regiones codificantes de los genes UL56 y UL89 de muestras obtenidas de 22 pacientes tratados con letermovir en la población del grupo de análisis completo (GAC) que no habían respondido a profilaxis y de los que se disponía de muestras para su análisis. Un paciente presentó una VG asociada a resistencia a letermovir (V236M).

Resistencia cruzada

La resistencia cruzada es poco probable con medicamentos que tienen un mecanismo de acción diferente. Letermovir es plenamente activo contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia a los inhibidores de la ADN polimerasa del CMV (como ganciclovir, cidofovir y foscarnet). Estos inhibidores de la ADN polimerasa son plenamente activos contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia a letermovir.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de letermovir en dosis de hasta 960 mg administradas por vía IV sobre el intervalo QTc dentro de un ensayo aleatorizado, de dosis única, controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacino 400 mg por vía oral) de 4 períodos y con grupos cruzados en el que se evaluó exhaustivamente el segmento QT en 33 voluntarios sanos. Letermovir no produce ningún efecto clínicamente importante de prolongación del segmento QTc tras la administración de una dosis de 960 mg IV con concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 veces mayores que la dosis de 480 mg IV.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
Para valorar la profilaxis con letermovir como estrategia de prevención de contraer la infección o la enfermedad por CMV, se evaluó la eficacia de letermovir en un ensayo de Fase 3 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (P001) en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TCMH alogénico. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir letermovir en una dosis de 480 mg una vez al día, ajustada a 240 mg en caso de administrarse conjuntamente con ciclosporina, o placebo. La aleatorización se estratificó en función del centro de investigación y el riesgo (alto frente a bajo) de reactivación del CMV en el momento de la incorporación al estudio. El tratamiento con letermovir se inició después del TCMH (día 0-28 después del trasplante) y continuó hasta la semana 14 después del trasplante. Letermovir se administró por vía oral o IV; la dosis de letermovir fue la misma independientemente de la vía de administración. Se vigiló a los pacientes

hasta la semana 24 después del trasplante con respecto a la variable principal de eficacia y se les hizo un seguimiento continuado hasta la semana 48 después del trasplante.

Se vigiló el ADN de CMV en los pacientes de forma semanal hasta la semana 14 después del trasplante y luego cada dos semanas hasta la semana 24 después del trasplante, con iniciación del tratamiento anticipado estándar para el CMV si los niveles de ADN de CMV en sangre se consideraban clínicamente importantes. Se les hizo un seguimiento a los pacientes hasta la semana 48 después del trasplante.

Entre los 565 pacientes tratados, 373 pacientes recibieron letermovir (incluidos 99 pacientes que recibieron al menos una dosis IV) y 192 recibieron placebo (incluidos 48 pacientes que recibieron al menos una dosis IV). La mediana de tiempo hasta el inicio del tratamiento con letermovir fue de 9 días después del trasplante. El 37% de los pacientes habían logrado el prendimiento en el momento basal. La mediana de edad era de 54 años (intervalo: de 18 a 78 años); 56 pacientes (15%) tenían 65 años de edad o más: el 58% eran varones; el 82% eran de raza blanca; el 10% eran asiáticos; el 2% eran de raza negra o africanos y el 7% eran hispanos o latinos. En el momento basal, el 50% de los pacientes recibieron un tratamiento mieloablativo, el 52% recibieron ciclosporina y el 42% recibieron tacrolimus. Los motivos principales más frecuentes para el trasplante fueron leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mieloblástico (15%) y linfoma (13%). El 12% de los pacientes fueron positivos para el ADN de CMV en el momento basal.

En el momento basal, el 31 % de los pacientes tenían un elevado riesgo de reactivación, definido por uno o más de los criterios siguientes: Donante (hermano) emparentado por el antígeno leucocitario humano (HLA) con al menos una discordancia en uno de los siguientes tres locus de genes HLA: HLA-A, -B o -DR, donante haploidéntico; donante no emparentado con al menos una discordancia en uno de los siguientes cuatro locus de genes HLA: HLA-A, -B, -C y -DRB1; uso de sangre de cordón umbilical como origen de las células madre; uso de injertos con depleción de linfocitos T *ex vivo*; enfermedad de injerto contra huésped (EICH) de grado 2 o superior que exige el uso de corticosteroides sistémicos.

Variable principal de eficacia
La variable principal de eficacia de infección por CMV clínicamente importante en P001 fue definida por la incidencia de los niveles de ADN en sangre que justifican el tratamiento anticipado contra el CMV o la presencia de enfermedad por CMV en el órgano de destino. Se utilizó el criterio "No completa el estudio = Fracaso (NC = F)", según el cual los pacientes que se retirasen del estudio antes de la semana 24 después del trasplante o en los que se desconociera el resultado en la semana 24 después del trasplante, se considerarían fracasos.

En el análisis de la variable principal se demostró que la eficacia de letermovir era superior a la de placebo, como se indica en la Tabla 3. La diferencia calculada entre tratamientos del -23,5 % fue estadísticamente significativa (valor p unilateral < 0,0001).

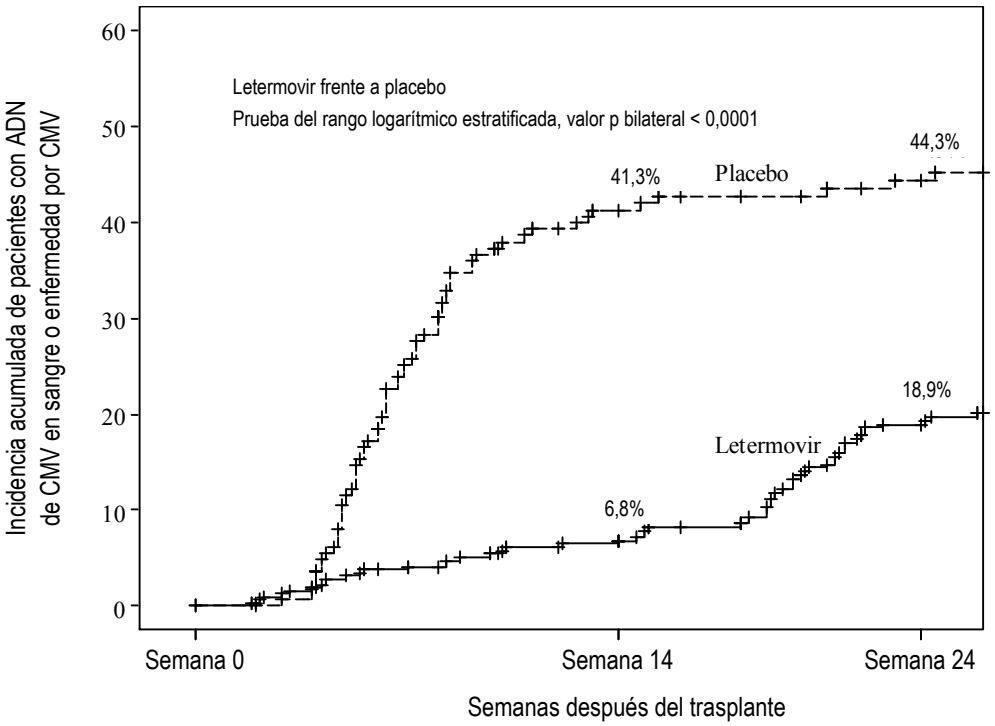
Tabla 3: **P001: Resultados de eficacia en receptores de un TCMH (Criterio NC = F, Población GAC)**

Parámetro	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Variable principal de eficacia (Proporción de pacientes en los que fracasa la profilaxis en la semana 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivos del fracaso[†]		
Infección por CMV clínicamente significativa	57 (17,5)	71 (41,8)
Niveles de ADN en sangre de CMV que justifican el tratamiento anticipado contra el CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
Enfermedad por CMV en órgano de destino	5 (1,5)	3 (1,8)
Abandono del estudio	56 (17,2)	27 (15,9)
Resultado desconocido	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferencia entre tratamientos ajustada al estrato (Letermovir-Placebo)[§]		
Diferencia (IC del 95 %)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
valor *p*	<0,0001	

[†] Las categorías de fracaso son mutuamente excluyentes y se basan en la jerarquía de categorías en el orden indicado.
[§] Los IC del 95 % y el valor p para las diferencias entre tratamientos en cuanto al porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado a los estratos con la diferencia ponderada según la media armónica del tamaño de muestra en cada grupo dentro de cada estrato (riesgo alto o bajo). Se utilizó un valor p unilateral ≤ 0,0249 para declarar la significación estadística.
GAC = Grupo de análisis completo; el GAC incluye a los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y excluye a los pacientes con ADN de CMV detectable en el momento basal. Criterio adoptado para los valores desconocidos: Criterio "No completa el estudio=Fracaso (NC=F)". Con el criterio NC=F, el fracaso se definió como todos los pacientes con infección clínicamente importante por CMV o que abandonaron prematuramente el estudio o en los que no se conocía el resultado dentro del margen de la visita realizada en la semana 24 después del trasplante.
N=número de pacientes en cada grupo de tratamiento.
n (%)=Número (porcentaje) de pacientes en cada subcategoría.
Nota: La proporción de pacientes con ADN viral detectable de CMV el día 1 que desarrolló infección por CMV clínicamente importante en el grupo de letermovir fue del 64,6% (31/48) en comparación con el 90,9% (20/22) en el grupo placebo hasta la semana 24 después del trasplante. La diferencia estimada (IC del 95% para la diferencia) fue de -26,1% (-45,9%, -6,3%), con un valor nominal de p unilateral <0,0048.

Los factores asociados con los niveles de ADN en sangre de CMV después de la semana 14 después del trasplante en los pacientes tratados con letermovir fueron el riesgo elevado de reactivación del CMV en el momento basal, EICH, el uso de corticosteroides y el estado seronegativo para CMV del donante.

Figura 1: P001: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta el inicio del tratamiento anticipado contra el CMV o la aparición de enfermedad por CMV en el órgano de destino hasta la semana 24 después del trasplante en receptores de un TCMH (población GAC)



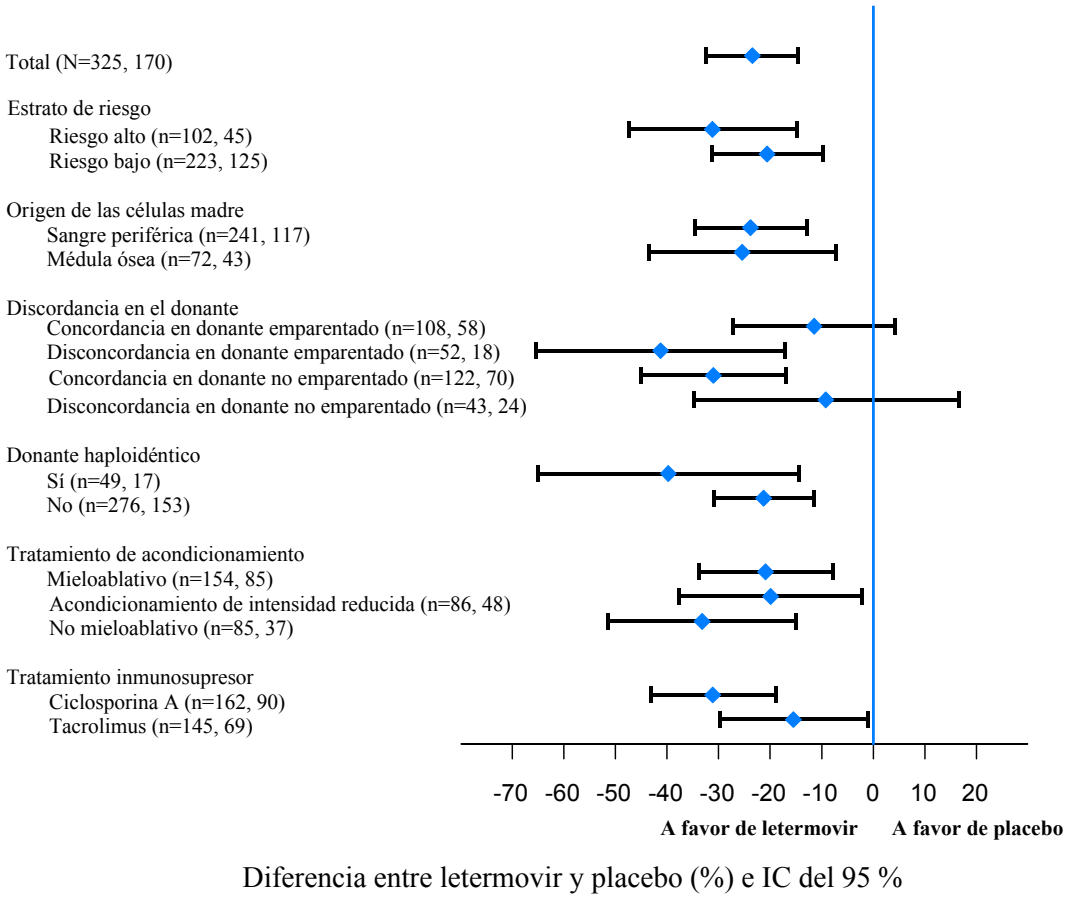
Número de pacientes en situación de riesgo

——— Letermovir	325	270	212
- - - - - - Placebo	170	85	70

No hubo diferencias en la incidencia o en el tiempo de prendimiento entre los grupos de PREVYMIS y de placebo.

La eficacia fue siempre superior con letermovir en todos los subgrupos, incluidos los de riesgo bajo y alto de reactivación del CMV, los tratamientos de acondicionamiento y los tratamientos inmunosupresores concomitantes (ver Figura 2).

Figura 2: P001: Gráfica de Forest de la proporción de pacientes que iniciaron tratamiento anticipado contra el CMV o con enfermedad por CMV en el órgano de destino hasta la semana 24 después del trasplante en subgrupos específicos (criterio NC=F, población GAC)



NC=F, No completa el estudio=Fracaso. Con el criterio NC=F, los pacientes que interrumpieron el estudio antes de la semana 24 después del trasplante o tuvieron un resultado desconocido en la semana 24 después del trasplante se contaron como fracasos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con PREVYMIS en uno o más grupos de la población pediátrica para la profilaxis de la infección por citomegalovirus (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de letermovir se ha caracterizado tras su administración oral e IV en voluntarios sanos y en receptores de un TCMH. La exposición a letermovir aumentó, más de lo que debería haberlo hecho de una manera proporcional a la dosis, con la administración oral o IV. El mecanismo es probablemente la saturación/autoinhibición de OATP1B1/3.

En voluntarios sanos, la media geométrica de los valores AUC y $C_{máx}$ en estado estacionario fue de 71.500 ng•h/ml y 13.000 ng/ml, respectivamente, con 480 mg una vez al día de letermovir oral.

Letermovir alcanzó el estado estacionario entre 9 y 10 días, con un cociente de acumulación de 1,2 para el AUC y de 1,0 para la $C_{máx}$.

En receptores de un TCMH, el AUC de letermovir se calculó utilizando análisis de farmacocinética poblacional con datos de Fase 3 (ver Tabla 4). Las diferencias en la exposición con las distintas pautas de tratamiento no son clínicamente importantes; la eficacia fue similar en todo el intervalo de exposiciones observadas en P001.

Tabla 4: Valores de AUC de letermovir (ng•hr/ml) en receptores de un TCMH

Pauta de tratamiento	**Mediana (Intervalo de predicción del 90 %)***
480 mg por vía oral, sin ciclosporina	34.400 (16.900; 73.700)
480 mg por vía IV, sin ciclosporina	100.000 (65.300; 148.000)
240 mg por vía oral, con ciclosporina	60.800 (28.700; 122.000)
240 mg por vía IV, con ciclosporina	70.300 (46.200; 106.000)
* Predicciones post-hoc para la población a partir del análisis de farmacocinética poblacional utilizando datos de Fase 3	

Absorción

Letermovir se absorbió rápidamente con una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) de 45 minutos a 2,25 horas y disminuyó de una manera bifásica. En receptores de un TCMH, se calculó una biodisponibilidad de letermovir de aproximadamente el 35% con una dosis de letermovir de 480 mg administrada por vía oral una vez al día sin ciclosporina. Se calculó una variabilidad interindividual de la biodisponibilidad de aproximadamente el 37%.

Efecto de la ciclosporina
En receptores de un TCMH, la administración conjunta de ciclosporina aumentó las concentraciones plasmáticas de letermovir debido a la inhibición de OATP1B. En los pacientes, se calculó una biodisponibilidad de letermovir de aproximadamente el 85% con una dosis de letermovir de 240 mg administrada por vía oral una vez al día con ciclosporina.

Cuando letermovir se administra junto con ciclosporina, la dosis recomendada de letermovir es de 240 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Efecto de los alimentos
En voluntarios sanos, la administración oral de una dosis única de 480 mg de letermovir junto con una comida estándar con un elevado contenido en grasas y calorías no afectó a la exposición global (AUC) y produjo un aumento cercano al 30% en las concentraciones máximas ($C_{máx}$) de letermovir. Letermovir se puede administrar por vía oral con o sin alimentos tal como se hizo en los ensayos clínicos (ver sección 4.2).

Distribución

A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que en receptores de un TCMH el volumen de distribución medio en estado estacionario es de 45,5 l tras la administración intravenosa.

Letermovir se une en gran medida (98,2%) a las proteínas del plasma humano *in vitro,* independiente del intervalo de concentración (3 a 100 mg/l) evaluado. Se observó cierta saturación a concentraciones más bajas. La partición de letermovir entre la sangre y el plasma es de 0,56 y es independiente del intervalo de concentraciones (de 0,1 a 10 mg/l) evaluado *in vitro*.

En estudios preclínicos de distribución, letermovir se distribuye en los órganos y tejidos, observándose las concentraciones más altas en el tubo digestivo, las vías biliares y el hígado; y las concentraciones más bajas en el cerebro.

Biotransformación

La mayor parte de los componentes relacionados con letermovir en el plasma es el compuesto original inalterado (96,6%). No se detectan metabolitos principales en el plasma. Letermovir es eliminado en parte mediante glucuronidación mediada por UGT1A1/1A3.

Eliminación

La semivida terminal aparente media de letermovir es de unas 12 horas con la dosis de 480 mg IV en voluntarios sanos. Las principales vía de eliminación de letermovir son la excreción biliar así como glucuronidación directa. El proceso implica los transportadores de captación hepática OATP1B1 y 3 seguido de glucuronidación catalizada por UGT1A1/3.

A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que el aclaramiento plasmático aparente de letermovir en estado estacionario es de 4,84 l/hora tras la administración intravenosa de 480 mg en receptores de un TCMH. Se calcula que la variabilidad individual del aclaramiento plasmático es del 24,6%.

Excreción

Tras la administración oral de letermovir marcado radiactivamente, el 93,3% de la radiactividad se recuperó en las heces. La mayor parte de letermovir se excretó por vía biliar como compuesto original inalterado con una cantidad menor (6% de la dosis) en forma del metabolito acil-glucurónido en las heces. El acil-glucurónido es inestable en las heces. La excreción urinaria de letermovir fue insignificante (< 2% de la dosis).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
El AUC de letermovir en forma libre fue aproximadamente 81% y 4 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh [CP-B], puntuación de 7-9) y grave (clase C de Child-Pugh [CP-C], puntuación de 10-15), respectivamente, que en los voluntarios sanos. Los cambios en la exposición a letermovir en pacientes con insuficiencia hepática moderada no son clínicamente importantes.

Se esperan aumentos pronunciados en la exposición de letermovir en forma libre en pacientes que padecen simultáneamente insuficiencia hepática moderada e insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
El AUC de letermovir en forma libre fue aproximadamente 115 y 81% mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 31,0 a 56,8 ml/min/1,73 m^2) y grave (TFGe de 11,9 a 28,1 ml/min/1,73 m^2), respectivamente, que en los voluntarios sanos. Los cambios en la exposición a letermovir causados por la insuficiencia renal moderada o grave no se consideran clínicamente importantes. No han sido estudiados los pacientes con ERT.

Peso
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que el AUC de letermovir es un 18,7 % menor en los pacientes con un peso de 80-100 kg que en los pacientes con un peso de 67 kg. Esta diferencia no es clínicamente importante.

Raza
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que el AUC de letermovir es un 33,2 % mayor en los asiáticos que en los pacientes de raza blanca. Este cambio no es clínicamente importante.

Sexo
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, no se observan diferencias entre hombres y mujeres en la farmacocinética de letermovir.

Pacientes de edad avanzada
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, no se observa ningún efecto de la edad en la farmacocinética de letermovir. No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Se observó toxicidad testicular irreversible únicamente en ratas con exposiciones sistémicas (AUC) ≥3 veces las exposiciones en humanos con la dosis humana recomendada (DHR). Esta toxicidad se caracterizó por una degeneración de los túbulos seminíferos y oligospermia y residuos celulares en los epidídimos, con disminución del peso de los testículos y epidídimos. No hubo toxicidad testicular en ratas con exposiciones (AUC) similares a las exposiciones en seres humanos con la DHR. Puesto que no se observó toxicidad testicular en ratones ni en monos con la dosis más alta probada y con exposiciones hasta 4 y 2 veces mayores, respectivamente, que las exposiciones en seres humanos con la DHR. Se desconoce su relevancia para los humanos.

Se sabe que el hidroxipropilbetadex puede causar vacuolación renal en ratas tratadas por vía intravenosa con dosis superiores a 50 mg/kg/día. La vacuolación fue observada en los riñones de ratas que recibieron letermovir IV formulado con 1.500 mg/kg/día del excipiente hidroxipropilbetadex de la ciclodextrina.

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis con letermovir.

Mutagénesis

Letermovir no fue genotóxico en una batería de análisis realizados *in vitro* o *in vivo*, incluidos análisis de mutagénesis microbiana, aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y un estudio de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Reproducción

Fertilidad
En los estudios de fertilidad y de primeras fases del desarrollo embrionario en la rata, no se observaron efectos de letermovir en la fertilidad de las hembras. En ratas macho se observó una disminución de la concentración del esperma, de la movilidad de los espermatozoides y de la fertilidad con exposiciones sistémicas 3 o más veces superiores al AUC en humanos con la DHR (ver Toxicidad general).

En monos a los que se administró letermovir, no hubo evidencia de toxicidad testicular según la evaluación histopatológica, la medición del tamaño de los testículos, el análisis de hormonas en sangre (hormona folículo-estimulante, inhibina B y testosterona) y la evaluación del esperma (recuento, movilidad y morfología), con exposiciones sistémicas aproximadamente dos veces superiores al AUC en seres humanos con la DHR.

Desarrollo

En ratas, se observó toxicidad en las madres (incluida una menor ganancia de peso) con la dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces mayor que el AUC con la DHR); en las crías, se observó disminución del peso fetal con retraso de la osificación, fetos ligeramente edematosos y aumento de la incidencia de cordones umbilicales acortados; y de variaciones y malformaciones en vértebras,

costillas y pelvis. No se observaron efectos en las madres ni en el desarrollo con la dosis de 50 mg/kg/día (aproximadamente 2,5 veces el AUC con la DHR).

En conejos, se observó toxicidad en las madres (incluidas muertes y abortos) con la dosis de 225 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el AUC con la DHR); en las crías, se observó un aumento de la incidencia de malformaciones y variaciones en las vértebras y las costillas.

En el estudio de desarrollo pre- y postnatal, se administró letermovir por vía oral a ratas gestantes. No se observó toxicidad para el desarrollo con la exposición más alta evaluada (2 veces el AUC con la DHR).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxipropilbetadex (ciclodextrina)
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (E524)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Medicamentos incompatibles

PREVYMIS concentrado para solución para perfusión es físicamente incompatible con clorhidrato de amiodarona, amfotericina B (liposomal), aztreonam, clorhidrato de cefepima, ciprofloxacino, ciclosporina, clorhidrato de diltiazem, filgrastim, sulfato de gentamicina, levofloxacino, linezolid, lorazepam, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de micofenolato mofetilo, ondansetrón y palonosetrón.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

Materiales incompatibles de las bolsas intravenosas y del equipo de perfusión
PREVYMIS concentrado para solución para perfusión es incompatible con tubos del equipo para la administración IV que contengan poliuretano.

No se debe usar este medicamento con otros materiales de bolsas intravenosas y equipos de perfusión, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: 30 meses
Después de su apertura: usar de forma inmediata

Conservación de la solución diluida

Se ha demostrado estabilidad química y física en su uso durante 48 horas a 25°C y durante 48 horas entre 2 y 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de forma inmediata. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I (30 ml) con un tapón de clorobutilo revestido con flúor de 20 mm con una cápsula de aluminio. Viales con 12 ml (tapón verde) o 24 ml (tapón azul oscuro) de solución. Tamaño de envase: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales de PREVYMIS son para un solo uso.

Preparación

Las instrucciones de preparación y administración son iguales para las dos dosis.

PREVYMIS concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de su administración intravenosa.

Inspeccione el contenido del vial antes de la dilución para comprobar si se observan cambios de color o la presencia de partículas. PREVYMIS concentrado para solución para perfusión es una solución transparente e incolora. No utilice el vial si la solución muestra cambios de color o la presencia de partículas visibles.

No agitar el vial de PREVYMIS.

Añada un vial monodosis (ya sea 12 ml (dosis de 240 mg) o 24 ml (dosis de 480 mg)) de PREVYMIS concentrado para solución para perfusión a una bolsa IV de 250 ml precargada con cloruro sódico al 0,9 % o con dextrosa al 5 %, y mezcle la solución diluida mediante inversión suave. No agitar.

Una vez diluida, la solución de PREVYMIS es transparente y su color varía entre incoloro y amarillo. Las variaciones de color dentro de ese intervalo no afectan a la calidad del medicamento. Se debe inspeccionar visualmente la solución diluida antes de su administración para comprobar si presenta partículas o cambios de color, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche la solución si observa cambios de color o partículas visibles. Si se añade un vial a una bolsa de 250 ml de diluyente intravenoso, los rangos de concentración final de letermovir serían de 0,9 mg/ml (para la dosis de 240 mg) y de 1,8 mg/ml (para la dosis de 480 mg).

Administración
Ver sección 4.2.

Soluciones intravenosas compatibles y otros medicamentos
PREVYMIS concentrado para solución para perfusión es compatible con soluciones de cloruro sódico al 0,9% y de dextrosa al 5%.

PREVYMIS no debe administrarse a través de la misma vía (o cánula) intravenosa junto con otros medicamentos y combinaciones de diluyentes, excepto con los indicados a continuación.

Lista de medicamentos compatibles cuando PREVYMIS y los otros medicamentos* se preparan en cloruro sódico al 0,9 %

- Ampicilina sódica
- Ampicilina sódica/Sulbactam sódico
- Globulina antitimocítica
- Caspofungina
- Daptomicina
- Citrato de fentanilo
- Fluconazol
- Insulina humana
- Sulfato de magnesio
- Metotrexato
- Micafungina

*Consulte la información de prescripción para confirmar la compatibilidad de la administración conjunta simultánea.

Lista de medicamentos compatibles cuando PREVYMIS y los otros medicamentos* se preparan en dextrosa al 5 %

- Amfotericina B (en complejo lipídico)[†]
- Anidulafungina
- Cefazolina sódica
- Ceftarolina
- Ceftriaxona sódica
- Doripenem
- Famotidina
- Ácido fólico
- Ganciclovir sódico
- Succinato sódico de hidrocortisona
- Sulfato de morfina
- Bitartrato de norepinefrina
- Pantoprazol sódico
- Cloruro de potasio
- Fosfato de potasio
- Tacrolimus
- Telavancina
- Tigeciclina

*Consulte la información de prescripción para confirmar la compatibilidad de la administración conjunta simultánea.

[†]La amfotericina B (en complejo lipídico) es compatible con PREVYMIS. Sin embargo, la amfotericina B (liposomal) es incompatible (ver sección 6.2).

Materiales compatibles de las bolsas intravenosas y del equipo de perfusión

PREVYMIS es compatible con los siguientes materiales de las bolsas intravenosas y del equipo de perfusión. No se deben usar otros materiales de bolsas intravenosas o de equipos de perfusión distintos de los indicados a continuación.

Materiales de la bolsa intravenosa
Cloruro de polivinilo (PVC), acetato de vinilo y etileno (EVA) y poliolefina (polipropileno y polietileno)

Materiales del equipo de perfusión
PVC, polietileno (PE), polibutadieno (PBD), caucho de silicona (SR), copolímero de estireno-butadieno (SBC), copolímero de estireno-butadieno-estireno (SBS), poliestireno (PS)

Plastificantes
Ftalato de dietilhexilo (DEHP), trimelitato de tri (2-etilhexilo) (TOTM), ftalato de butilbencilo (BBP)

Catéteres
Poliuretano radiopaco

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE/S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Schering-Plough Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
BÉLGICA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguiridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para optimizar el nivel de seguridad de esterilidad (SAL, por sus siglas en inglés) del proceso de fabricación, el titular de la autorización de comercialización debe implementar las medidas descritas en el protocolo de gestión de cambio posaprobación (PACMP, por sus siglas en inglés) acordado con el CHMP sobre el desarrollo, la validación y la introducción de la esterilización en la fase terminal.	31 agosto 2018 (PACMP Paso 1)

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja para comprimidos recubiertos con película de 240 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos con película
letermovir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de letermovir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1245/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PREVYMIS 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster para comprimidos recubiertos con película de 240 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg comprimidos
letermovir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja para comprimidos recubiertos con película de 480 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS 480 mg comprimidos recubiertos con película
letermovir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 480 mg de letermovir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1245/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PREVYMIS 480 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster para comprimidos recubiertos con película de 480 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS 480 mg comprimidos
letermovir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja para el concentrado para solución para perfusión de 240 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS 240 mg concentrado para solución para perfusión
letermovir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 12 ml contiene 240 mg de letermovir.
Cada ml contiene 20 mg de letermovir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio y ciclodextrina.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la dilución
De un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1245/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial para el concentrado para solución para perfusión de 240 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

PREVYMIS 240 mg concentrado estéril
letermovir
Vía intravenosa tras la dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja para el concentrado para solución para perfusión de 480 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS 480 mg concentrado para solución para perfusión
letermovir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 24 ml contiene 480 mg de letermovir.
Cada ml contiene 20 mg de letermovir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio y ciclodextrina.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la dilución
De un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1245/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial para el concentrado para solución para perfusión de 480 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

PREVYMIS 480 mg concentrado estéril
letermovir
Vía intravenosa tras la dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

MSD

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos con película
PREVYMIS 480 mg comprimidos recubiertos con película
letermovir

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es PREVYMIS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PREVYMIS
3. Cómo tomar PREVYMIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PREVYMIS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PREVYMIS y para qué se utiliza

PREVYMIS es un medicamento antiviral que contiene el principio activo letermovir.

PREVYMIS es un medicamento para adultos que hayan sido sometidos recientemente a un trasplante de médula ósea. El medicamento ayuda a prevenirle de contraer la enfermedad causada por el CMV (citomegalovirus).

El CMV es un virus que muchas personas lo tienen sin saberlo. De manera normal, el CMV permanece en su cuerpo sin hacerles ningún daño. Sin embargo, si su sistema inmunológico se debilita después de recibir un trasplante de médula ósea, usted puede estar en alto riesgo de enfermar por CMV.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PREVYMIS

No tome PREVYMIS:
- si es alérgico al letermovir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
  - pimozida - utilizado para el síndrome de Tourette
  - alcaloides del cornezuelo del centeno (como ergotamina y dihidroergotamina) - utilizados para los dolores de cabeza de tipo migrañoso.

No tome PREVYMIS si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. Si tiene dudas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar PREVYMIS.

Si está tomando PREVYMIS con ciclosporina, no tome los siguientes medicamentos:

- dabigatrán – utilizado para prevenir los coágulos
- atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina – para tratar el colesterol elevado

Advertencias y precauciones
Si también está tomando un medicamento para tratar el colesterol elevado (ver a continuación lista de medicamentos en la sección "Otros medicamentos y PREVYMIS"), debe informar a su médico inmediatamente si tiene dolores o molestias musculares inexplicables, especialmente si está indispuesto o tiene fiebre. Entonces, puede ser necesario cambiar su medicamento o su dosis. Para más información, consulte el prospecto de su otro medicamento.

Es posible que se necesiten análisis de sangre adicionales para controlar los siguientes medicamentos:

- Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazol
- Fenitoína

Comunique cualquier dolor muscular o dolor a la palpación que perciba mientras esté tomando una estatina.

Niños y adolescentes
No se debe usar PREVYMIS en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto es porque no se ha estudiado PREVYMIS en este grupo de edad.

Otros medicamentos y PREVYMIS
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que PREVYMIS puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de PREVYMIS. Su médico o farmacéutico le informarán si es seguro que tome PREVYMIS con otros medicamentos.

Hay algunos medicamentos que **no debe tomar** con PREVYMIS. Ver lista a continuación "No tomar PREVYMIS si toma cualquiera de estos medicamentos".

Además informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Esto se debe a que su médico puede tener que cambiar sus medicamentos o cambiar la dosis de sus medicamentos:

- alfentanilo - para el dolor intenso
- fentanilo - para el dolor intenso
- quinidina - para alteraciones del ritmo cardíaco
- ciclosporina, tacrolimus o sirolimus - utilizados para evitar el rechazo de un trasplante
- voriconazol - para infecciones producidas por hongos
- estatinas, como atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, pitavastatina - para tratar el colesterol elevado
- gliburida, repaglinida - para el azúcar elevado en sangre
- fenitoína - para convulsiones o crisis epilépticas
- dabigatrán, warfarina - utilizados para diluir la sangre o prevenir la formación de coágulos
- midazolam - utilizado como sedante
- amiodarona - utilizada para corregir los latidos cardiacos irregulares
- anticonceptivos esteroideos orales – para el control de la natalidad
- omeprazol, pantoprazol - para las úlceras de estómago y otros problemas del estómago

Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que pueden interaccionar con PREVYMIS.

Embarazo
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda utilizar PREVYMIS durante el embarazo. Esto se debe a que no se ha estudiado durante el embarazo y se desconoce si PREVYMIS dañaría al feto durante el embarazo.

Lactancia
Si está dando el pecho o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda la lactancia mientras se está tomando PREVYMIS. Esto se debe a que se desconoce si PREVYMIS pasa a la leche materna y podría pasar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas
PREVYMIS puede tener una pequeña influencia sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4 Posibles efectos adversos más adelante). Algunos pacientes han comunicado fatiga (sentirse muy cansado) o vértigo (sensación de estar girando sobre uno mismo) durante el tratamiento con PREVYMIS. Si usted experimenta cualquiera de estos efectos, no conduzca ni utilice máquinas hasta que el efecto desaparezca.

PREVYMIS contiene lactosa
PREVYMIS contiene lactosa monohidrato. Si el médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 240 mg, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 480 mg, es decir, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar PREVYMIS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto hay que tomar
La dosis recomendada de PREVYMIS es de un comprimido de 480 mg una vez al día. Si además usted está tomando ciclosporina, su médico le disminuirá la dosis de PREVYMIS a un comprimido de 240 mg una vez al día.
- Tome PREVYMIS a la misma hora todos los días.
- Tómelo con o sin alimentos.

Cómo tomar
- Trague el comprimido entero con un poco de agua. No parta, triture ni mastique el comprimido.

Si toma más PREVYMIS del que debe
Si toma más PREVYMIS del que debe, póngase en contacto con su médico de forma inmediata.

Si olvidó tomar PREVYMIS
Es muy importante que no se olvide ni se salte ninguna dosis de PREVYMIS.
- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Pero si ya es casi la hora de la siguiente dosis, sáltese la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de PREVYMIS a la misma hora para compensar las dosis olvidadas.
- Si no está seguro de qué hacer, contacte con su médico o farmacéutico.

No interrumpa el tratamiento con PREVYMIS
No interrumpa el tratamiento con PREVYMIS sin consultar antes a su médico. No se quede sin PREVYMIS. De esta forma el medicamento será más eficaz para evitar que usted enferme por CMV después de recibir un trasplante de médula ósea.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- diarrea
- náuseas
- vómitos

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- reacción alérgica (hipersensibilidad) - los signos pueden consistir en pitidos, dificultad para respirar, erupción cutánea o habones, picor, inflamación
- pérdida de apetito
- alteración del gusto
- dolor de cabeza
- sensación de estar girando sobre uno mismo (vértigo)
- dolor de estómago
- anomalías en las pruebas de laboratorio para comprobar el funcionamiento del hígado
- espasmos musculares
- creatinina elevada en los análisis de sangre
- sensación de cansancio (fatiga)
- hinchazón de manos o pies

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PREVYMIS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PREVYMIS
El principio activo es letermovir. Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de letermovir o 480 mg de letermovir.

Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa de sodio (E468), povidona (E1201), sílice coloidal anhidra (E551), estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento con película
Lactosa monohidrato, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (sólo en los comprimidos de 480 mg) (E172), cera de carnauba (E903).

Aspecto del producto y contenido del envase
PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos con película
PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en forma de un comprimido ovalado de color amarillo, con la inscripción "591" en una cara y el logo MSD en la otra cara. El comprimido mide 16,5 mm de largo y 8,5 mm de ancho.

Los comprimidos de 240 mg se acondicionan en una caja que contiene cuatro (4) tarjetones de cartón, cada uno de las cuales contiene un blíster de poliamida/aluminio/PVC-aluminio de 7 unidades, para un total de 28 comprimidos.

PREVYMIS 480 mg comprimidos recubiertos con película
PREVYMIS 480 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en forma de un comprimido ovalado biconvexo de color rosa, con la inscripción "595" en una cara y el logo MSD en la otra cara. El comprimido mide 21,2 mm de largo y 10,3 mm de ancho.

Los comprimidos de 480 mg se acondicionan en una caja que contiene cuatro (4) tarjetones de cartón, cada uno de las cuales contiene un blíster de poliamida/aluminio/PVC-aluminio de 7 unidades, para un total de 28 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

Responsable de la fabricación
Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

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

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

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
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
msd-medizin@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
clic@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

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

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Fecha de la última revisión de este prospecto {**MM/AAAA**}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el paciente

PREVYMIS 240 mg concentrado para solución para perfusión
PREVYMIS 480 mg concentrado para solución para perfusión
letermovir

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es PREVYMIS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre PREVYMIS
3. Cómo se le administra PREVYMIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PREVYMIS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PREVYMIS y para qué se utiliza

PREVYMIS es un medicamento antiviral que contiene el principio activo letermovir.

PREVYMIS es un medicamento para adultos que hayan sido sometidos recientemente a un trasplante de médula ósea. El medicamento ayuda a prevenirle de contraer la enfermedad causada por el CMV (citomegalovirus).

El CMV es un virus que muchas personas lo tienen sin saberlo. De manera normal, el CMV permanece en su cuerpo sin hacerles ningún daño. Sin embargo, si su sistema inmunológico se debilita después de recibir un trasplante de médula ósea, usted puede estar en alto riesgo de enfermar por CMV.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre PREVYMIS

No se le debe administrar PREVYMIS:
- si es alérgico al letermovir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
  - pimozida - utilizado para el síndrome de Tourette
  - alcaloides del cornezuelo del centeno (como ergotamina y dihidroergotamina) - utilizados para los dolores de cabeza de tipo migrañoso.

No se le debe administrar PREVYMIS si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. Si tiene dudas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que se le administre PREVYMIS.

Si está utilizando PREVYMIS con ciclosporina, no tome los siguientes medicamentos:

- dabigatrán – utilizado para prevenir los coágulos
- atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina – para tratar el colesterol elevado

Advertencias y precauciones
Si también está tomando un medicamento para tratar el colesterol elevado (ver a continuación lista de medicamentos en la sección "Otros medicamentos y PREVYMIS"), debe informar a su médico inmediatamente si tiene dolores o molestias musculares inexplicables, especialmente si está indispuesto o tiene fiebre. Entonces, puede ser necesario cambiar su medicamento o su dosis. Para más información, consulte el prospecto de su otro medicamento.

Es posible que se necesiten análisis de sangre adicionales para controlar los siguientes medicamentos:

- Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazol
- Fenitoína

Comunique cualquier dolor muscular o dolor a la palpación que perciba mientras esté tomando una estatina.

Niños y adolescentes
No se debe usar PREVYMIS en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto es porque no se ha estudiado PREVYMIS en este grupo de edad.

Otros medicamentos y PREVYMIS
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que PREVYMIS puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de PREVYMIS. Su médico o farmacéutico le informarán si es seguro que utilice PREVYMIS con otros medicamentos.

Hay algunos medicamentos que **no debe tomar** con PREVYMIS. Ver lista a continuación "No tomar PREVYMIS si toma cualquiera de estos medicamentos".

Además informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Esto se debe a que su médico puede tener que cambiar sus medicamentos o cambiar la dosis de sus medicamentos:

- alfentanilo - para el dolor intenso
- fentanilo - para el dolor intenso
- quinidina - para alteraciones del ritmo cardíaco
- ciclosporina, tacrolimus o sirolimus - utilizados para evitar el rechazo de un trasplante
- voriconazol - para infecciones producidas por hongos
- estatinas, como atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, pitavastatina - para tratar el colesterol elevado
- gliburida, repaglinida - para el azúcar elevado en sangre
- fenitoína - para convulsiones o crisis epilépticas
- dabigatrán, warfarina - utilizados para diluir la sangre o prevenir la formación de coágulos
- midazolam - utilizado como sedante
- amiodarona - utilizada para corregir los latidos cardiacos irregulares
- anticonceptivos esteroideos orales – para el control de la natalidad
- omeprazol, pantoprazol - para las úlceras de estómago y otros problemas del estómago

Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que pueden interaccionar con PREVYMIS.

Embarazo
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda utilizar PREVYMIS durante el embarazo. Esto se debe a que no se ha estudiado durante el embarazo y se desconoce si PREVYMIS dañaría al feto durante el embarazo.

Lactancia
Si está dando el pecho o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda la lactancia mientras se está utilizando PREVYMIS. Esto se debe a que se desconoce si PREVYMIS pasa a la leche materna y podría pasar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas
PREVYMIS puede tener una pequeña influencia sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4 Posibles efectos adversos más adelante). Algunos pacientes han comunicado fatiga (sentirse muy cansado) o vértigo (sensación de estar girando sobre uno mismo) durante el tratamiento con PREVYMIS. Si usted experimenta cualquiera de estos efectos, no conduzca ni utilice máquinas hasta que el efecto desaparezca.

PREVYMIS contiene sodio
PREVYMIS contiene sodio. Si sigue una dieta con bajo contenido en sodio, consulte con su médico antes de que se le administre este medicamento.

Cada vial de 240 mg contiene 23 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar). Esto es equivalente al 1,15% de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto.

Cada vial de 480 mg contiene 46 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar). Esto es equivalente al 2,30% de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto.

PREVYMIS contiene ciclodextrina
Cada dosis de 240 mg (vial de 12 ml) de este medicamento contiene 1.800 mg de ciclodextrina.
Cada dosis de 480 mg (vial de 24 ml) de este medicamento contiene 3.600 mg de ciclodextrina.

Si tiene una enfermedad renal, consulte con su médico antes de recibir este medicamento.

3. Cómo se le administra PREVYMIS

La dosis recomendada de PREVYMIS es de 480 mg una vez al día. Si además usted está tomando ciclosporina, su médico le disminuirá la dosis de PREVYMIS a 240 mg una vez al día.
Se le administrará PREVYMIS mediante perfusión (goteo) en una vena durante 1 hora aproximadamente.
Se le administrará PREVYMIS una vez al día.

Si se le administra más PREVYMIS del que debe
Si cree que le han administrado demasiada cantidad de PREVYMIS, informe a su médico de forma inmediata.

Si olvidó su cita para recibir PREVYMIS
Es muy importante que no se olvide ni se salte ninguna dosis de PREVYMIS.
- Si olvidó la cita para que le administren PREVYMIS, contacte con su médico de forma inmediata para volver a concertar otra cita.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- diarrea
- náuseas
- vómitos

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- reacción alérgica (hipersensibilidad) - los signos pueden consistir en pitidos, dificultad para respirar, erupción cutánea o habones, picor, inflamación
- pérdida de apetito
- alteración del gusto
- dolor de cabeza
- sensación de estar girando sobre uno mismo (vértigo)
- dolor de estómago
- anomalías en las pruebas de laboratorio para comprobar el funcionamiento del hígado
- espasmos musculares
- creatinina elevada en los análisis de sangre
- sensación de cansancio (fatiga)
- hinchazón de manos o pies

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PREVYMIS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Se ha demostrado estabilidad química y física en su uso durante 48 horas a 25°C y durante 48 horas entre 2 y 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de forma inmediata. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Cualquier porción no utilizada de la solución para perfusión debe ser desechada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PREVYMIS
El principio activo es letermovir. Cada vial contiene 240 mg o 480 mg de letermovir. Cada ml de concentrado contiene 20 mg/ml.

Los demás componentes son: hidroxipropilbetadex (ciclodextrina), cloruro de sodio, hidróxido de sodio (E524), agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
PREVYMIS 240 mg y 480 mg concentrado para solución para perfusión es un líquido transparente e incoloro.

El concentrado de 240 mg y 480 mg para solución para perfusión se envasa en viales de vidrio transparente. Cada vial se envasa en una caja.

Titular de la autorización de comercialización
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

Responsable de la fabricación
Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 2612)
e-mail@msd.de

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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@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
clic@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
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Fecha de la última revisión de este prospecto {**MM/AAAA**}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones para la administración de PREVYMIS concentrado para solución para perfusión

Los viales de PREVYMIS concentrado para solución para perfusión son para un solo uso. Deseche cualquier porción no utilizada.

Preparación
PREVYMIS concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de su administración intravenosa (IV). Las instrucciones de preparación y administración son iguales para las dos dosis.

- Inspeccione el contenido del vial antes de la dilución para comprobar si presenta cambios de color o la presencia de partículas. PREVYMIS concentrado para solución para perfusión es una solución transparente e incolora. No utilice el vial si la solución muestra cambios de color o la presencia de partículas visibles.
- No agitar el vial de PREVYMIS.
- Añada un vial monodosis (ya sea 12 ml (dosis de 240 mg) o 24 ml (dosis de 480 mg)) de PREVYMIS concentrado para solución para perfusión a una bolsa IV de 250 ml precargada con cloruro sódico al 0,9% o con dextrosa al 5%, y mezcle la solución diluida mediante inversión suave. No agitar.
- Una vez diluida, la solución de PREVYMIS es transparente y su color varía entre incoloro y amarillo. Las variaciones de color dentro de ese intervalo no afectan a la calidad del medicamento. Se debe inspeccionar visualmente la solución diluida antes de su administración para comprobar si presenta partículas o cambios de color, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche el vial si observa cambios de color o partículas visibles. Si se añade un vial a una bolsa de 250 ml de diluyente intravenoso, los rangos de concentración final de letermovir serían de 0,9 mg/ml (para la dosis de 240 mg) y de 1,8 mg/ml (para la dosis de 480 mg).

Administración
- Administrar exclusivamente mediante perfusión intravenosa. No se debe administrar de forma rápida o en embolada intravenosa.
- Tras su dilución, PREVYMIS se debe administrar mediante perfusión intravenosa a través de una vía periférica o de un catéter venoso central con una duración total de unos 60 minutos. Se debe administrar el contenido entero de la bolsa IV.

Soluciones intravenosas compatibles y otros medicamentos
- PREVYMIS concentrado para solución para perfusión es compatible con soluciones de cloruro sódico al 0,9% y de dextrosa al 5%.
- A continuación se indican los medicamentos compatibles.
- Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la lista siguiente.
- PREVYMIS no debe administrarse a través de la misma vía (o cánula) intravenosa junto con otros medicamentos y combinaciones de diluyentes, excepto con los indicados a continuación.

Lista de medicamentos compatibles cuando PREVYMIS y los otros medicamentos* se preparan en cloruro sódico al 0,9 %

- Ampicilina sódica
- Ampicilina sódica/Sulbactam sódico
- Globulina antitimocítica
- Caspofungina
- Daptomicina
- Citrato de fentanilo
- Fluconazol
- Insulina humana
- Sulfato de magnesio
- Metotrexato
- Micafungina

*Consulte la información de prescripción para confirmar la compatibilidad de la administración conjunta simultánea.

Lista de medicamentos compatibles cuando PREVYMIS y los otros medicamentos* se preparan en dextrosa al 5 %

- Amfotericina B (en complejo lipídico)[†]
- Anidulafungina
- Cefazolina sódica
- Ceftarolina
- Ceftriaxona sódica
- Doripenem
- Famotidina
- Ácido fólico
- Ganciclovir sódico
- Succinato sódico de hidrocortisona
- Sulfato de morfina
- Bitartrato de norepinefrina
- Pantoprazol sódico
- Cloruro de potasio
- Fosfato de potasio
- Tacrolimus
- Telavancina
- Tigeciclina

*Consulte la información de prescripción para confirmar la compatibilidad de la administración conjunta simultánea.

[†]La amfotericina B (en complejo lipídico) es compatible con PREVYMIS. Sin embargo, la amfotericina B (liposomal) es incompatible (ver sección 6.2).

Materiales compatibles de las bolsas intravenosas y del equipo de perfusión

PREVYMIS es compatible con los siguientes materiales de las bolsas intravenosas y del equipo de perfusión. No se deben usar otros materiales de las bolsas intravenosas o del equipo de perfusión distintos de los indicados a continuación.

Materiales de la bolsa intravenosa

Cloruro de polivinilo (PVC), acetato de vinilo y etileno (EVA) y poliolefina (polipropileno y polietileno)

Materiales del equipo de perfusión

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

Plastificantes

Ftalato de dietilhexilo (DEHP), trimelitato de tri (2-etilhexilo) (TOTM), ftalato de butilbencilo (BBP)

Catéteres

Poliuretano radiopaco

Medicamentos incompatibles

PREVYMIS concentrado para solución para perfusión es físicamente incompatible con clorhidrato de amiodarona, amfotericina B (liposomal), aztreonam, clorhidrato de cefepima, ciprofloxacino, ciclosporina, clorhidrato de diltiazem, filgrastim, sulfato de gentamicina, levofloxacino, linezolid, lorazepam, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de micofenolato mofetilo, ondansetrón y palonosetrón.

Materiales incompatibles de las bolsas intravenosas y del equipo de perfusión

PREVYMIS es incompatible con tubos del equipo para la administración IV que contengan poliuretano.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.