

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PREVYMIS 240 mg compresse rivestite con film
PREVYMIS 480 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PREVYMIS 240 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 240 mg di letermovir.

PREVYMIS 480 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 480 mg di letermovir.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 240 mg contiene 4 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa rivestita con film da 480 mg contiene 6,4 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

PREVYMIS 240 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore giallo, di dimensioni pari a 16,5 mm x 8,5 mm, con impresso "591" su un lato e il logo aziendale sull'altro.

PREVYMIS 480 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale biconvessa di colore rosa, di dimensioni pari a 21,2 mm x 10,3 mm, con impresso "595" su un lato e il logo aziendale sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PREVYMIS è indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

PREVYMIS è indicato per la profilassi della malattia da CMV in pazienti adulti sieronegativi per CMV che hanno ricevuto un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per CMV [D+/R-].

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con PREVYMIS deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione di pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o trapianto di rene.

Posologia

PREVYMIS è inoltre disponibile come concentrato per soluzione per infusione (240 mg e 480 mg).

Le compresse e il concentrato per soluzione per infusione di PREVYMIS possono essere utilizzati indistintamente a discrezione del medico e non è necessario alcun adattamento della dose.

La dose raccomandata di PREVYMIS è di una compressa da 480 mg una volta al giorno.

Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)

La terapia con PREVYMIS deve essere iniziata dopo HSCT. La terapia con PREVYMIS può essere iniziata il giorno stesso del trapianto e non oltre 28 giorni dopo HSCT. La terapia con PREVYMIS può essere iniziata prima o dopo l'attecchimento del trapianto. La profilassi con PREVYMIS deve continuare per 100 giorni dopo HSCT.

La profilassi con PREVYMIS prolungata oltre 100 giorni dopo HSCT può apportare un beneficio ad alcuni pazienti ad alto rischio di riattivazione tardiva del CMV (vedere paragrafo 5.1). La sicurezza e l'efficacia di PREVYMIS quando utilizzato per più di 200 giorni non sono state studiate in studi clinici.

Trapianto di rene

La terapia con PREVYMIS deve essere iniziata il giorno stesso del trapianto e non oltre 7 giorni post trapianto di rene e deve essere continuata per 200 giorni post trapianto.

Adattamento della dose

In caso di co-somministrazione di PREVYMIS con ciclosporina, la dose di PREVYMIS deve essere ridotta a 240 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

- Se la ciclosporina viene iniziata dopo l'inizio della terapia con PREVYMIS, la dose successiva di PREVYMIS deve essere ridotta a 240 mg una volta al giorno.
- Se la ciclosporina viene interrotta dopo l'inizio della terapia con PREVYMIS, la dose successiva di PREVYMIS deve essere aumentata a 480 mg una volta al giorno.
- Se la somministrazione di ciclosporina viene temporaneamente sospesa a causa di livelli elevati di ciclosporina, non è necessario alcun adattamento della dose di PREVYMIS.

Dose saltata

Ai pazienti deve essere detto che, nel caso in cui dimenticassero di assumere una dose di PREVYMIS, devono provvedere all'assunzione non appena se ne ricordano. Nel caso in cui non se ne ricordassero fino al momento della dose successiva, devono saltare la dose dimenticata e tornare allo schema normale. I pazienti non devono raddoppiare la dose successiva né assumere una dose superiore a quella prescritta.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun adattamento della dose di PREVYMIS in base all'età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

In presenza di compromissione epatica di grado da lieve (Child-Pugh classe A) a moderato (Child-Pugh classe B) non è necessario alcun adattamento della dose di PREVYMIS. PREVYMIS non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica e renale

PREVYMIS non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata associata a compromissione renale moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato un adattamento della dose di PREVYMIS nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Non possono essere formulate raccomandazioni in merito alla posologia per i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) sottoposti o non sottoposti a dialisi. L'efficacia e la sicurezza non sono state dimostrate in pazienti con ESRD.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PREVYMIS nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere deglutita intera e può essere assunta durante o lontano dai pasti. La compressa non deve essere divisa, frantumata o masticata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con pimozide (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Somministrazione concomitante con alcaloidi derivati dalla segale cornuta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Somministrazione concomitante con erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

Quando letermovir è associato a ciclosporina:

L'uso concomitante con dabigatran, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o pitavastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio del DNA del CMV nei riceventi HSCT

In uno studio di fase 3 (P001), la sicurezza e l'efficacia di letermovir sono state stabilite in pazienti sottoposti a HSCT con un risultato negativo al test del DNA del CMV prima dell'inizio della profilassi. Il DNA del CMV è stato monitorato settimanalmente fino alla settimana 14 post trapianto e successivamente ogni due settimane fino alla settimana 24. In presenza di DNAemia o malattia da CMV clinicamente significative, la profilassi con letermovir è stata interrotta ed è stato iniziato il trattamento o la terapia pre-emptive standard (PET). Nei pazienti in cui è stata iniziata la profilassi con letermovir e il test del DNA del CMV al basale è successivamente risultato positivo, la profilassi poteva essere proseguita se i criteri per iniziare la PET non erano stati soddisfatti (vedere paragrafo 5.1).

Rischio di reazioni avverse o effetto terapeutico ridotto dovuti ad interazioni farmacologiche

L'uso concomitante di PREVYMIS e di alcuni medicinali può determinare interazioni farmacologiche note o potenzialmente significative, alcune delle quali possono dar luogo a:

- possibili reazioni avverse clinicamente significative derivanti dalla maggiore esposizione ai medicinali concomitanti o a letermovir.
- diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali concomitanti che può determinare una riduzione del loro effetto terapeutico.

Vedere Tabella 1 per le procedure di prevenzione o gestione di tali interazioni farmacologiche note o potenzialmente significative, comprese le raccomandazioni sul dosaggio (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Interazioni farmacologiche

PREVYMIS deve essere usato con cautela quando co-somministrato con medicinali che sono substrati del CYP3A con indice terapeutico ristretto (ad es., alfentanil, fentanil e chinidina), in quanto la co-somministrazione può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del

CYP3A. Si raccomanda un attento monitoraggio e/o un adattamento della dose dei substrati del CYP3A co-somministrati (vedere paragrafo 4.5).

In generale si raccomanda un monitoraggio più intenso per ciclosporina, tacrolimus, sirolimus durante le prime 2 settimane dopo l'inizio e la fine del trattamento con letermovir (vedere paragrafo 4.5) e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir.

Letermovir è un induttore moderato di enzimi e trasportatori. L'induzione può dare origine a ridotte concentrazioni plasmatiche di alcuni medicinali metabolizzati e trasportati (vedere paragrafo 4.5). È pertanto raccomandato un monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) per voriconazolo. L'uso concomitante con dabigatran deve essere evitato a causa del rischio di riduzione dell'efficacia di dabigatran.

Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali trasportati da OATP1B1/3, tra i quali molte statine (vedere paragrafo 4.5 e Tabella 1).

Eccipienti

PREVYMIS contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Informazioni generali sulle differenze nell'esposizione tra diversi regimi di trattamento di letermovir

-L'esposizione plasmatica stimata di letermovir è diversa a seconda del regime posologico utilizzato (vedere tabella al paragrafo 5.2). Pertanto, le conseguenze cliniche delle interazioni farmacologiche di letermovir dipenderanno dal tipo di regime di letermovir utilizzato e se letermovir viene associato o meno a ciclosporina.

-L'associazione di ciclosporina e letermovir può determinare effetti più marcati o aggiuntivi sui medicinali concomitanti rispetto a letermovir da solo (vedere Tabella 1).

Effetto di altri medicinali su letermovir

Le vie di eliminazione di letermovir *in vivo* sono l'escrezione biliare e la glucuronidazione. La relativa importanza di queste vie non è nota. Entrambe le vie di eliminazione comportano il trasporto attivo negli epatociti attraverso i trasportatori attivi epatici OATP1B1/3. Dopo il trasporto attivo, la glucuronidazione di letermovir è mediata da UGT1A1 e 3. Sembra che letermovir sia anche soggetto all'efflusso mediato dalla P-gp e BCRP nel fegato e nell'intestino (vedere paragrafo 5.2).

Induttori di farmaci che metabolizzano enzimi o trasportatori

La co-somministrazione di PREVYMIS (con o senza ciclosporina) con induttori potenti e moderati dei trasportatori (ad es., P-gp) e/o degli enzimi (ad es., UGT) non è raccomandata, in quanto può determinare un'esposizione subterapeutica di letermovir (vedere Tabella 1).

-Esempi di induttori potenti includono rifampicina, fenitoina, carbamazepina, erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), rifabutina e fenobarbital.

-Esempi di induttori moderati includono tioridazina, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz ed etravirina.

La co-somministrazione di rifampicina ha determinato un aumento iniziale delle concentrazioni plasmatiche di letermovir (a causa dell'inibizione di OATP1B1/3 e/o della P-gp) non clinicamente rilevante, seguito da diminuzioni delle concentrazioni plasmatiche di letermovir clinicamente rilevanti

(a causa dell'induzione della P-gp/UGT) con la co-somministrazione continuativa di rifampicina (vedere Tabella 1).

Effetti aggiuntivi di altri medicinali su letermovir rilevanti quando associato a ciclosporina

Inibitori di OATP1B1 o 3

La co-somministrazione di PREVYMIS con medicinali che sono inibitori di OATP1B1/3 può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di letermovir. Nel caso in cui PREVYMIS venga co-somministrato con ciclosporina (potente inibitore dell'OATP1B1/3), la dose raccomandata di PREVYMIS è di 240 mg una volta al giorno (vedere Tabella 1 e paragrafi 4.2 e 5.2). Si consiglia cautela se altri inibitori di OATP1B1/3 sono aggiunti a letermovir in associazione a ciclosporina.

-Esempi di inibitori di OATP1B1 includono gemfibrozil, eritromicina, claritromicina e diversi inibitori della proteasi (atazanavir, simeprevir).

Inibitori della P-gp/BCRP

I risultati *in vitro* indicano che letermovir è un substrato della P-gp/BCRP. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di letermovir a causa dell'inibizione della P-gp/BCRP da itraconazolo non sono state clinicamente rilevanti.

Effetto di letermovir su altri medicinali

Medicinali principalmente eliminati attraverso metabolismo o influenzati da trasporto attivo

In vivo letermovir è un induttore generale di enzimi e trasportatori. A meno che un particolare enzima o trasportatore non venga anche inibito (vedere sotto) si prevede che ci sia induzione. Pertanto, letermovir può potenzialmente determinare una ridotta esposizione plasmatica e probabilmente una ridotta efficacia dei medicinali co-somministrati che sono principalmente eliminati attraverso metabolismo o trasporto attivo.

L'entità dell'effetto induttivo dipende dalla via di somministrazione di letermovir e se la ciclosporina viene usata in concomitanza. Si può prevedere che l'effetto della totale induzione avvenga dopo 10-14 giorni di trattamento con letermovir. Il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario di uno specifico medicinale interessato influenzerà anche il tempo necessario a raggiungere l'effetto totale sulle concentrazioni plasmatiche.

In vitro, letermovir è un inibitore di CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 e di OAT3 a concentrazioni rilevanti *in vivo*. Sono disponibili studi *in vivo* che valutano l'effetto netto su CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 oltre che su CYP2C19. Non è noto l'effetto netto *in vivo* su altri enzimi e trasportatori elencati. Informazioni più dettagliate sono descritte di seguito.

Non è noto se letermovir possa influenzare l'esposizione di piperacillina/tazobactam, amfotericina B e micafungina. La potenziale interazione tra letermovir e questi medicinali non è stata studiata. Esiste un rischio teorico di ridotta esposizione a causa dell'induzione ma l'entità dell'effetto e quindi la rilevanza clinica non è al momento nota.

Medicinali metabolizzati dal CYP3A

In vivo letermovir è un inibitore moderato di CYP3A. La co-somministrazione di PREVYMIS con midazolam per via orale (un substrato del CYP3A) determina un aumento di 2-3 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam. La co-somministrazione di PREVYMIS può determinare aumenti clinicamente rilevanti delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A co-somministrati (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

-Esempi di medicinali di questo tipo includono alcuni immunosoppressori (ad es., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), gli inibitori della HMG-CoA reduttasi e amiodarone (vedere Tabella 1). Pimozide e alcaloidi derivati dalla segale cornuta sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

L'entità dell'effetto inibitorio del CYP3A dipende dalla via di somministrazione di letermovir e se la ciclosporina viene usata in concomitanza.

A causa dell'inibizione tempo-dipendente e della simultanea induzione, l'effetto netto inibitorio dell'enzima può non essere raggiunto prima di 10-14 giorni. Il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario di uno specifico medicinale interessato influenzerà anche il tempo necessario a raggiungere

l'effetto totale sulle concentrazioni plasmatiche. Dopo la fine del trattamento, occorreranno 10-14 giorni prima che l'effetto inibitorio svanisca. Se si ricorre a monitoraggio, questo è raccomandato le prime 2 settimane dopo l'inizio e la fine del trattamento con letermovir (vedere paragrafo 4.4) e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir.

Medicinali trasportati da OATP1B1/3

Letermovir è un inibitore dei trasportatori OATP1B1/3. La somministrazione di PREVYMIS può determinare un aumento clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono substrati di OATP1B1/3.

-Esempi di medicinali di questo tipo includono gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, fexofenadina, repaglinide e gliburide (vedere Tabella 1). Confrontando regimi di letermovir somministrati senza ciclosporina, l'effetto è più marcato dopo la somministrazione per via endovenosa rispetto alla somministrazione orale di letermovir.

È probabile che l'entità dell'inibizione di OATP1B1/3 sui medicinali co-somministrati sia maggiore quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina (un inibitore potente di OATP1B1/3). Ciò deve essere considerato quando il regime di letermovir viene modificato durante il trattamento con un substrato di OATP1B1/3.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C9 e/o dal CYP2C19

La co-somministrazione di PREVYMIS con voriconazolo (un substrato del CYP2C19) determina una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di voriconazolo, indicando che letermovir è un induttore del CYP2C19. È probabile anche un'induzione del CYP2C9. Letermovir può ridurre l'esposizione ai substrati del CYP2C9 e/o del CYP2C19 determinando potenzialmente livelli subterapeutici.

-Esempi di medicinali di questo tipo includono warfarin, voriconazolo, diazepam, lansoprazolo, omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, tilidina e tolbutamide (vedere Tabella 1).

Si prevede che l'effetto sia meno pronunciato per letermovir per via orale senza ciclosporina, rispetto a letermovir per via endovenosa con o senza ciclosporina o a letermovir per via orale con ciclosporina. Ciò deve essere considerato quando il regime di letermovir viene modificato durante il trattamento con un substrato di CYP2C9 o CYP2C19. Vedere anche sopra le informazioni generali sul decorso dell'interazione.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C8

In vitro letermovir inibisce il CYP2C8 ma può anche indurre il CYP2C8 in base al suo potenziale di induzione. L'effetto netto *in vivo* non è noto.

-Un esempio di medicinale che viene principalmente eliminato dal CYP2C8 è la repaglinide (vedere Tabella 1). L'uso concomitante di repaglinide e letermovir con o senza ciclosporina non è raccomandato.

Medicinali trasportati dalla P-gp nell'intestino

Letermovir è un induttore della P-gp intestinale. La somministrazione di PREVYMIS può determinare una diminuzione clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono trasportati in maniera significativa dalla P-gp nell'intestino come dabigatran e sofosbuvir.

Medicinali metabolizzati da CYP2B6, UGT1A1 o trasportati da BCRP o OATP2B1

In vivo letermovir è in generale un induttore ma *in vitro* è stata anche osservata l'inibizione di CYP2B6, UGT1A1, BCRP e OATP2B1. Non è noto l'effetto netto *in vivo*. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di medicinali che sono substrati di questi enzimi o trasportatori possono aumentare o diminuire quando co-somministrati con letermovir. Può essere raccomandato monitoraggio addizionale; fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione di tali medicinali.

- Esempi di medicinali che sono metabolizzati da CYP2B6 comprendono bupropione.

- Esempi di medicinali metabolizzati da UGT1A1 sono raltegravir e dolutegravir.

- Esempi di medicinali trasportati da BCRP includono rosuvastatina e sulfasalazina.

- Un esempio di un medicinale trasportato da OATP2B1 è il celiprololo.

Medicinali trasportati dal trasportatore renale OAT3

I dati *in vitro* indicano che letermovir è un inibitore di OAT3; pertanto, letermovir può essere un inibitore di OAT3 *in vivo*. Le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3 possono essere aumentate.

-Esempi di medicinali trasportati da OAT3 includono ciprofloxacina, tenofovir, imipenem e cilastatina.

Informazioni generali

Se l'adattamento della dose dei medicinali concomitanti viene effettuato a causa del trattamento con PREVYMIS, le dosi devono essere rimodulate una volta che il trattamento con PREVYMIS è stato completato. Può anche essere necessario un adattamento della dose se si modifica la via di somministrazione o l'immunosoppressore.

La Tabella 1 fornisce un elenco delle interazioni farmacologiche stabilite o potenzialmente significative da un punto di vista clinico. Le interazioni farmacologiche descritte si basano su studi condotti con PREVYMIS o rappresentano interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con PREVYMIS (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.1 e 5.2).

Tabella 1: Interazioni e raccomandazioni sul dosaggio con altri medicinali. Notare che la tabella non è esaustiva ma fornisce esempi di interazioni clinicamente rilevanti. Vedere anche sopra il testo generale sulle interazioni farmacologiche.

Salvo diversa indicazione, gli studi di interazione sono stati effettuati con letermovir per via orale senza ciclosporina. Notare che la potenziale interazione e le conseguenze cliniche possono essere differenti qualora letermovir sia somministrato per via orale o per via endovenosa e se ciclosporina sia usata in concomitanza. Se si modifica la via di somministrazione o se si modifica l'immunosoppressore, la raccomandazione relativa alla co-somministrazione deve essere riconsiderata.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione [†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C _{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Antibiotici		
nafcillina	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Nafcillina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e nafcillina non è raccomandata.
Antifungini		
fluconazolo (400 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg in dose singola)	↔ fluconazolo AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interazione allo stato stazionario non studiata. Previsto: ↔ fluconazolo ↔ letermovir	Non è necessario alcun adattamento della dose.
itraconazolo (200 mg una volta al giorno PO)/ letermovir (480 mg una volta al giorno PO)	↔ itraconazolo AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
posaconazolo [‡] (300 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↔ posaconazolo AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
voriconazolo [‡] (200 mg due volte al giorno)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↓ voriconazolo AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (Induzione di CYP2C9/19)	Se è necessaria la somministrazione concomitante, un TDM per voriconazolo è raccomandato le prime 2 settimane dopo l'inizio o la fine del trattamento con letermovir, e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir o l'immunosoppressore.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Antimicrobatterici		
rifabutina	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Rifabutina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e rifabutina non è raccomandata.
rifampicina		
(600 mg in dose singola PO)/ letermovir (480 mg in dose singola PO)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (Inibizione di OATP1B1/3 e/o della P-gp)	
(600 mg in dose singola per via endovenosa)/ letermovir (480 mg in dose singola PO)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (Inibizione di OATP1B1/3 e/o della P-gp)	Rifampicina in dose multipla diminuisce le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e rifampicina non è raccomandata.
(600 mg una volta al giorno PO)/ letermovir (480 mg una volta al giorno PO)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Somma dell'inibizione di OATP1B1/3 e/o della P-gp e dell'induzione della P-gp/UGT)	
(600 mg una volta al giorno PO (24 ore dopo rifampicina)) [§] / letermovir (480 mg una volta al giorno PO)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (Induzione della P-gp/UGT)	

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Antipsicotici		
tioridazina	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Tioridazina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e tioridazina non è raccomandata.
Antagonisti dell'endotelina		
bosentan	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Bosentan può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e bosentan non è raccomandata.
Antivirali		
aciclovir [‡] (400 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
valaciclovir	Interazione non studiata. Previsto: ↔ valaciclovir	Non è necessario alcun adattamento della dose.
Prodotti a base di erbe		
erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	L'erba di S. Giovanni può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS ed erba di S. Giovanni è controindicata.
Medicinali per l'HIV		
efavirenz	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT) ↑ o ↓ efavirenz (Inibizione o induzione di CYP2B6)	Efavirenz può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS ed efavirenz non è raccomandata.
etravirina, nevirapina, ritonavir, lopinavir	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Questi antivirali possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS con questi antivirali non è raccomandata.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Inibitori della HMG-CoA reduttasi		
atorvastatina [‡] (20 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	<p>↑ atorvastatina AUC 3,29 (2,84; 3,82) C_{max} 2,17 (1,76; 2,67)</p> <p>(Inibizione di CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Gli eventi avversi associati alle statine quali la miopatia devono essere attentamente monitorati. Quando co-somministrata con PREVYMIS, la dose di atorvastatina non deve superare i 20 mg al giorno[#].</p> <p>Benché non sia stato studiato, si prevede che, quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'entità dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sia maggiore rispetto alla terapia con PREVYMIS da solo.</p> <p>Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'impiego di atorvastatina è controindicato.</p>
simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina	<p>Interazione non studiata. Previsto: ↑ inibitori della HMG-CoA reduttasi</p> <p>(Inibizione di CYP3A, OATP1B1/3)</p>	<p>Letermovir può aumentare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di queste statine.</p> <p>L'uso concomitante non è raccomandato con PREVYMIS da solo.</p> <p>Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'impiego di queste statine è controindicato.</p>
fluvastatina, pravastatina	<p>Interazione non studiata. Previsto: ↑ inibitori della HMG-CoA reduttasi</p> <p>(Inibizione di OATP1B1/3 e/o di BCRP)</p>	<p>Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di statina.</p> <p>Quando PREVYMIS è co-somministrato con queste statine, può essere necessaria una riduzione della dose della statina[#]. Gli eventi avversi associati alle statine quali la miopatia devono essere attentamente monitorati.</p> <p>Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, pravastatina non è raccomandata mentre per fluvastatina può essere necessaria una riduzione della dose[#]. Gli eventi avversi associati alle statine quali la miopatia devono essere attentamente monitorati.</p>

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Immunosoppressori		
ciclosporina (50 mg in dose singola)/ letermovir (240 mg una volta al giorno)	↑ ciclosporina AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (Inibizione di CYP3A)	In caso di co-somministrazione di PREVYMIS con ciclosporina, la dose di PREVYMIS deve essere ridotta a 240 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).
ciclosporina (200 mg in dose singola)/ letermovir (240 mg una volta al giorno)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (Inibizione di OATP1B1/3)	Se si modifica la via di somministrazione di PREVYMIS e dopo l'interruzione di PREVYMIS deve essere eseguito un frequente monitoraggio delle concentrazioni di ciclosporina nel sangue intero e la dose di ciclosporina deve essere modificata di conseguenza [#] .
micofenolato mofetile (1 g in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↔ acido micofenolico AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
sirolimus [‡] (2 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (Inibizione di CYP3A) Interazione non studiata. Previsto: ↔ letermovir	Se si modifica la via di somministrazione di PREVYMIS e dopo l'interruzione di PREVYMIS deve essere eseguito un frequente monitoraggio delle concentrazioni di sirolimus nel sangue intero e la dose di sirolimus deve essere modificata di conseguenza [#] . Un monitoraggio frequente delle concentrazioni di sirolimus è raccomandato al momento dell'inizio o dell'interruzione della co-somministrazione di ciclosporina con PREVYMIS. Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, si rimanda anche alle informazioni sulla prescrizione di sirolimus per specifiche raccomandazioni sul dosaggio per l'uso di sirolimus con ciclosporina. Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'entità dell'aumento delle concentrazioni di sirolimus può essere maggiore rispetto a PREVYMIS da solo.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
tacrolimus (5 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (Inibizione di CYP3A)	Se si modifica la via di somministrazione di PREVYMIS e dopo l'interruzione di PREVYMIS deve essere eseguito un frequente monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero e la dose di tacrolimus deve essere modificata di conseguenza [#] .
tacrolimus (5 mg in dose singola)/ letermovir (80 mg due volte al giorno)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	
Contraccettivi orali		
etinilestradiolo (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) in dose singola/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
Altri steroidi contraccettivi orali con effetto sistemico	Rischio di ↓ steroidi contraccettivi	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di altri steroidi contraccettivi orali influenzando in tal modo la loro efficacia. Per assicurare un adeguato effetto contraccettivo con un contraccettivo orale, devono essere scelti prodotti contenenti EE e LNG.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Medicinali antidiabetici		
repaglinide	<p>Interazione non studiata. Previsto: ↑ o ↓ repaglinide</p> <p>(Induzione di CYP2C8, inibizione di CYP2C8 e OATP1B)</p>	<p>Letermovir può aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di repaglinide. (L'effetto netto non è noto).</p> <p>L'uso concomitante non è raccomandato.</p> <p>Si prevede che, quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, le concentrazioni plasmatiche di repaglinide siano maggiori a causa dell'inibizione aggiuntiva del OATP1B da parte della ciclosporina. L'uso concomitante non è raccomandato[#].</p>
gliburide	<p>Interazione non studiata. Previsto: ↑ gliburide</p> <p>(Inibizione di OATP1B1/3, inibizione di CYP3A, induzione di CYP2C9)</p>	<p>Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di gliburide.</p> <p>Si raccomanda un monitoraggio frequente delle concentrazioni di glucosio le prime 2 settimane dopo l'inizio o la fine del trattamento con letermovir, e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir.</p> <p>Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, si rimanda anche alle informazioni sulla prescrizione di gliburide per specifiche raccomandazioni sul dosaggio.</p>

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Medicinali antiepilettici (vedere anche testo generale)		
carbamazepina, fenobarbital	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Carbamazepina o fenobarbital possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e carbamazepina o fenobarbital non è raccomandata.
fenitoina	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT) ↓ fenitoina (Induzione di CYP2C9/19)	Fenitoina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di fenitoina. La co-somministrazione di PREVYMIS e fenitoina non è raccomandata.
Anticoagulanti orali		
warfarin	Interazione non studiata. Previsto: ↓ warfarin (Induzione di CYP2C9)	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di warfarin. Quando warfarin viene co-somministrato con PREVYMIS deve essere eseguito un monitoraggio frequente del rapporto internazionale normalizzato (INR) [#] . Si raccomanda un monitoraggio le prime 2 settimane dopo l'inizio o la fine del trattamento con letermovir, e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir o l'immunosoppressore.
dabigatran	Interazione non studiata. Previsto: ↓ dabigatran (Induzione della P-gp intestinale)	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di dabigatran e può diminuire l'efficacia di dabigatran. L'uso concomitante con dabigatran deve essere evitato a causa del rischio di riduzione dell'efficacia di dabigatran. Quando PREVYMIS viene co-somministrato con ciclosporina, l'uso di dabigatran è controindicato.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Sedativi		
<p>midazolam (1 mg in dose singola per via endovenosa)/ letermovir (240 mg una volta al giorno PO)</p> <p>midazolam (2 mg in dose singola PO)/ letermovir (240 mg una volta al giorno PO)</p>	<p>↑ midazolam per via endovenosa: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>PO: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Durante la somministrazione di PREVYMIS in concomitanza con midazolam si deve effettuare un attento monitoraggio clinico per depressione respiratoria e/o per sedazione prolungata. Si deve prendere in considerazione un adattamento della dose di midazolam[#]. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam può essere maggiore quando midazolam per via orale viene somministrato con letermovir alla dose clinica rispetto alla dose studiata.</p>
Agonisti oppioidi		
<p>Esempi: alfentanil, fentanil</p>	<p>Interazione non studiata. Previsto: ↑ oppioidi metabolizzati dal CYP3A</p> <p>(Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Durante la co-somministrazione si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse correlate a questi medicinali. Può essere necessario un adattamento della dose degli oppioidi metabolizzati dal CYP3A[#] (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda un monitoraggio se si modifica la via di somministrazione. Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'entità dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche degli oppioidi metabolizzati dal CYP3A può essere maggiore. Si deve effettuare un attento monitoraggio clinico per depressione respiratoria e/o per sedazione prolungata durante la co-somministrazione di PREVYMIS in associazione a ciclosporina e alfentanil o fentanil. Si rimanda alle rispettive informazioni sulla prescrizione (vedere paragrafo 4.4).</p>
Medicinali antiaritmici		
<p>amiodarone</p>	<p>Interazione non studiata. Previsto: ↑ amiodarone</p> <p>(principalmente inibizione di CYP3A e inibizione o induzione di CYP2C8)</p>	<p>Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di amiodarone.</p> <p>Durante la co-somministrazione si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse correlate ad amiodarone. Quando amiodarone viene co-somministrato con PREVYMIS deve essere eseguito regolarmente un monitoraggio delle concentrazioni di amiodarone[#].</p>

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
chinidina	Interazione non studiata. Previsto: ↑ chinidina (Inibizione di CYP3A)	Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di chinidina. Si deve effettuare un attento monitoraggio clinico durante la somministrazione di PREVYMIS con chinidina. Si rimanda alle rispettive informazioni sulla prescrizione [#] .
Medicinali cardiovascolari		
digossina [‡] (0,5 mg in dose singola)/ letermovir (240 mg due volte al giorno)	↔ digossina AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (Induzione della P-gp)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
Inibitori della pompa protonica		
omeprazolo	Interazione non studiata. Previsto: ↓ omeprazolo (Induzione di CYP2C19) Interazione non studiata. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP2C19. Possono essere necessari un monitoraggio clinico e un adattamento della dose.
pantoprazolo	Interazione non studiata. Previsto: ↓ pantoprazolo (probabilmente dovuto all'induzione di CYP2C19) Interazione non studiata. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP2C19. Possono essere necessari un monitoraggio clinico e un adattamento della dose.
Agenti promotori dello stato di veglia		
modafinil	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Modafinil può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e modafinil non è raccomandata.
<p>*Questa tabella non include tutti i dati. [†] ↓=diminuzione, ↑=aumento ↔=nessuna variazione clinicamente rilevante [‡] Studio di interazione unidirezionale per la valutazione dell'effetto di letermovir sul medicinale concomitante. [§] Questi dati sono l'effetto di rifampicina su letermovir 24 ore dopo la dose finale di rifampicina. [#]Fare riferimento alle rispettive informazioni sulla prescrizione.</p>		

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di letermovir in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

PREVYMIS non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se letermovir sia escreto nel latte materno.

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sull'animale hanno dimostrato l'escrezione di letermovir nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con PREVYMIS deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nei ratti non è stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità femminile. Tossicità testicolare irreversibile e compromissione della fertilità sono state osservate nei maschi di ratto, ma non nei maschi di topo o scimmia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PREVYMIS può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante il trattamento con PREVYMIS sono stati riportati affaticamento e vertigini in alcuni pazienti. Ciò può influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione della sicurezza di PREVYMIS è stata basata su 3 studi clinici di fase 3.

HSCT

Nello studio P001, a 565 riceventi HSCT è stato somministrato PREVYMIS o placebo fino alla settimana 14 post trapianto e sono stati seguiti per la sicurezza fino alla settimana 24 post trapianto (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse riportate più comunemente, che si sono manifestate in almeno l'1% dei soggetti nel gruppo PREVYMIS e con frequenza maggiore rispetto al placebo, sono state: nausea (7,2%), diarrea (2,4%) e vomito (1,9%). Le reazioni avverse riportate più frequentemente che hanno condotto all'interruzione di PREVYMIS sono state: nausea (1,6%), vomito (0,8%) e dolore addominale (0,5%).

Nello studio P040, a 218 riceventi HSCT è stato somministrato PREVYMIS o placebo dalla settimana 14 (circa 100 giorni) fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post HSCT e sono stati seguiti per la sicurezza fino alla settimana 48 post HSCT (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse riportate erano coerenti con il profilo di sicurezza di PREVYMIS caratterizzato nello studio P001.

Trapianto di rene

Nello studio P002, a 292 riceventi trapianto di rene è stato somministrato PREVYMIS fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post trapianto (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Nei pazienti che assumevano PREVYMIS negli studi clinici sono state identificate le reazioni avverse indicate di seguito. Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) o molto raro ($< 1/10\ 000$).

Tabella 2: Reazioni avverse identificate con PREVYMIS

Frequenza	Reazioni avverse
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Non comune	diminuzione dell'appetito
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Non comune	disgeusia, cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	vertigini
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	nausea, diarrea, vomito
Non comune	dolore addominale
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Non comune	aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune	spasmi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Non comune	aumento della creatinina ematica
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Non comune	affaticamento, edema periferico

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c'è alcuna esperienza con il sovradosaggio di PREVYMIS nell'uomo. Nel corso di studi clinici di fase 1, 86 soggetti sani hanno ricevuto dosi di PREVYMIS variabili nell'intervallo da 720 mg/die a 1 440 mg/die per un periodo massimo di 14 giorni. Il profilo delle reazioni avverse era simile a quello della dose clinica di 480 mg/die. Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di PREVYMIS. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per reazioni avverse e di iniziare l'appropriato trattamento sintomatico.

Non è noto se la dialisi produca una rimozione significativa di PREVYMIS dalla circolazione sistemica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AX18

Meccanismo d'azione

Letermovir inibisce il complesso terminasi del DNA del CMV, che è necessario per il clivaggio e impacchettamento del DNA della progenie virale. Letermovir influenza la formazione di unità genomiche di lunghezza adeguata e interferisce con la maturazione del virione.

Attività antivirale

Il valore mediano della concentrazione efficace (EC_{50}) di letermovir nei confronti di una raccolta di isolati clinici di CMV, in un modello di coltura cellulare dell'infezione, corrispondeva a 2,1 nM (intervallo=da 0,7 nM a 6,1 nM; n=74).

Resistenza virale

In coltura cellulare

I geni UL51, UL56 e UL89 del CMV codificano le subunità della terminasi del DNA virale del CMV. In coltura cellulare sono stati confermati CMV mutanti con ridotta sensibilità a letermovir. I valori della EC_{50} dei mutanti ricombinanti del CMV che esprimono le sostituzioni mappate in pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) e pUL89 (N320H, D344E) erano da 1,6 a < 10 volte superiori a quelli relativi al virus wild-type di riferimento; è improbabile che tali sostituzioni siano clinicamente rilevanti. I valori della EC_{50} dei mutanti ricombinanti del CMV che esprimono in pUL51 la sostituzione A95V o in pUL56 le sostituzioni N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S e R369T erano da 10 a 9 300 volte superiori a quelli relativi al virus wild-type di riferimento; alcune di queste sostituzioni sono state osservate in pazienti che hanno manifestato insuccesso della profilassi negli studi clinici (vedere sotto).

Negli studi clinici

In uno studio di fase 2b per la valutazione di dosi di letermovir da 60, 120 o 240 mg/die o placebo per un periodo massimo di 84 giorni in 131 riceventi HSCT, è stata eseguita l'analisi della sequenza del DNA di una regione selezionata del gene UL56 (amminoacidi da 231 a 369) su campioni ottenuti da 12 soggetti trattati con letermovir, che avevano manifestato insuccesso della profilassi e per i quali erano disponibili campioni per l'analisi. In un soggetto (che riceveva la dose di 60 mg/die) era presente una variante genotipica (GV) resistente a letermovir (V236M).

In uno studio di fase 3 (P001), è stata eseguita l'analisi della sequenza del DNA di intere regioni codificanti dei geni UL56 e UL89 su campioni ottenuti da 40 soggetti trattati con letermovir nella popolazione di pazienti randomizzati che aveva ricevuto almeno una dose del trattamento assegnato (popolazione FAS), che avevano manifestato insuccesso della profilassi e per i quali erano disponibili campioni per l'analisi. In due soggetti sono state rilevate GV resistenti a letermovir, entrambe con sostituzioni mappate in pUL56. In un soggetto era presente la sostituzione V236M e nell'altro soggetto era presente la sostituzione E237G. In un ulteriore soggetto, in cui il DNA del CMV era rilevabile al basale (e quindi non compreso nella popolazione FAS) erano presenti in pUL56 le sostituzioni C325W e R369T, rilevate dopo l'interruzione di letermovir.

In uno studio di fase 3 (P040), è stata eseguita l'analisi della sequenza del DNA di intere regioni codificanti dei geni UL51, UL56 e UL89 su campioni ottenuti da 32 soggetti (indipendentemente dal gruppo di trattamento) che avevano manifestato insuccesso della profilassi o che avevano interrotto

precocemente il trattamento con viremia da CMV. Non sono state rilevate sostituzioni associate a resistenza a letermovir al di sopra del limite del 5% del test validato.

In uno studio di fase 3 (P002), è stata eseguita l'analisi della sequenza del DNA di intere regioni codificanti dei geni UL51, UL56 e UL89 su campioni ottenuti da 52 soggetti trattati con letermovir che avevano manifestato malattia da CMV o che avevano interrotto precocemente il trattamento con viremia da CMV. Non sono state rilevate sostituzioni associate a resistenza a letermovir al di sopra del limite del 5% del test validato.

Resistenza crociata

È improbabile che si manifesti resistenza crociata con medicinali che possiedono un meccanismo d'azione differente. Letermovir è completamente attivo nei confronti di popolazioni virali con sostituzioni che conferiscono resistenza agli inibitori della DNA polimerasi del CMV (ganciclovir, cidofovir e foscarnet). Un gruppo di ceppi di CMV ricombinante con sostituzioni che conferiscono resistenza a letermovir era completamente sensibile a cidofovir, foscarnet e ganciclovir, ad eccezione di un ceppo ricombinante con la sostituzione E237G in pUL56 che conferisce una riduzione di 2,1 volte della sensibilità a ganciclovir rispetto al wild-type.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, monodose, controllato con placebo e con controllo attivo (400 mg di moxifloxacina orale) con 4 periodi di crossover, è stato valutato l'effetto di letermovir sull'intervallo QTc in 38 soggetti sani, con dosi fino a 960 mg somministrate per via endovenosa. Alla dose di 960 mg per via endovenosa, letermovir non prolunga il QTc in alcuna misura clinicamente rilevante, con concentrazioni plasmatiche circa 2 volte superiori rispetto alla dose di 480 mg per via endovenosa.

Efficacia e sicurezza clinica

Adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

P001: Profilassi fino alla settimana 14 (circa 100 giorni) post HSCT

Al fine di valutare la profilassi con letermovir come strategia di prevenzione dell'infezione o della malattia da CMV, l'efficacia di letermovir è stata valutata in uno studio di fase 3 multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (P001) in adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] HSCT allogenico. I soggetti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere letermovir a una dose di 480 mg una volta al giorno, aggiustata a 240 mg quando co-somministrato con ciclosporina, oppure placebo. La randomizzazione è stata stratificata per centro di sperimentazione e per rischio (alto vs. basso) di riattivazione del CMV al momento dell'ingresso nello studio. La terapia con letermovir è stata iniziata dopo HSCT (giorno 0-28 post HSCT) e continuata fino alla settimana 14 post HSCT. Letermovir è stato somministrato per via orale o per via endovenosa; la dose di letermovir era la stessa indipendentemente dalla via di somministrazione. I soggetti sono stati monitorati fino alla settimana 24 post HSCT per l'endpoint primario di efficacia e il follow-up è proseguito fino alla settimana 48 post HSCT.

I soggetti sono stati monitorati settimanalmente per il DNA del CMV, fino alla settimana 14 post HSCT e poi ogni due settimane fino alla settimana 24 post HSCT, con l'inizio della terapia pre-emptive standard per il CMV se la DNAemia da CMV era considerata clinicamente significativa. I soggetti hanno proseguito il follow-up fino alla settimana 48 post HSCT.

Dei 565 soggetti trattati, 373 hanno ricevuto letermovir (di cui 99 hanno ricevuto almeno una dose per via endovenosa) e 192 hanno ricevuto il placebo (di cui 48 hanno ricevuto almeno una dose per via endovenosa). Il tempo mediano dell'inizio del trattamento con letermovir corrispondeva a 9 giorni dopo il trapianto. Nel trentasette per cento (37%) dei soggetti il trapianto ha attecchito al basale. L'età mediana era pari a 54 anni (intervallo: 18-78 anni); 56 (15,0%) soggetti erano di età pari o superiore a 65 anni; il 58% dei soggetti era di sesso maschile; l'82% era di etnia bianca, il 10% di etnia asiatica, il 2% di etnia nera o africana e il 7% di etnia ispanica o latina. Al basale, il 50% dei soggetti ha ricevuto

un regime mieloablativo, il 52% assumeva ciclosporina e il 42% assumeva tacrolimus. Le motivazioni principali del trapianto più comuni erano la leucemia mieloide acuta (38%), la sindrome mieloblastica (15%) e il linfoma (13%). Il dodici per cento (12%) dei soggetti era positivo per DNA del CMV al basale.

Al basale, il 31% dei soggetti era ad alto rischio di riattivazione, come definito da uno o più dei seguenti criteri: antigene leucocitario umano (*Human Leucocyte Antigen*, HLA) da donatore consanguineo (fratello) con almeno un mismatch in uno dei seguenti tre loci del gene HLA: HLA-A, -B o -DR, donatore aploidentico; donatore non consanguineo con almeno un mismatch in uno dei seguenti quattro loci del gene HLA: HLA-A, -B, -C e -DRB1; impiego di sangue del cordone ombelicale come fonte di cellule staminali; impiego di innesti *ex vivo* con deplezione di cellule T; malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) di grado 2 o superiore che richiede la somministrazione di corticosteroidi sistemici.

Endpoint primario di efficacia

L'endpoint primario di efficacia di infezione da CMV clinicamente significativa nello studio P001 era definito da un'incidenza di DNAemia da CMV che richiedesse una terapia pre-emptiva (PET) anti-CMV o il verificarsi di una malattia da CMV con localizzazione d'organo. È stato utilizzato l'approccio non completamento=insuccesso (NC=I), secondo il quale i soggetti che interrompevano lo studio prima della settimana 24 post HSCT o che non presentavano un esito alla settimana 24 post HSCT sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

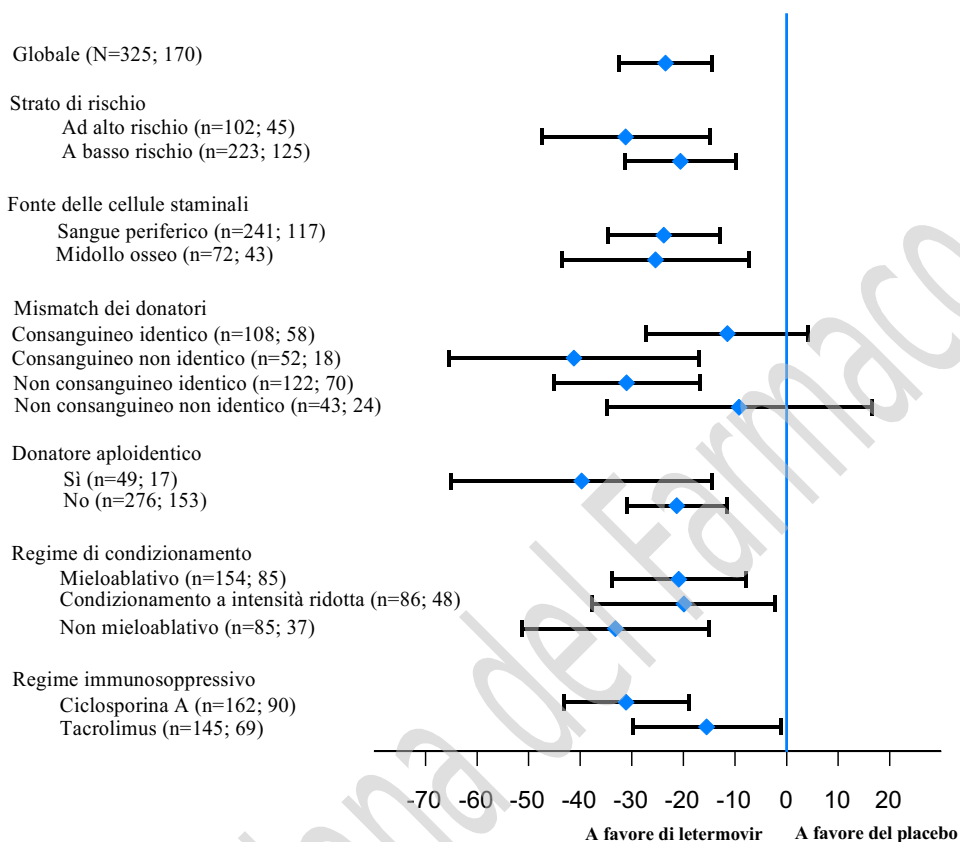
Nell'analisi dell'endpoint primario, letermovir ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo, come mostrato nella Tabella 3. La differenza tra i trattamenti stimata del -23,5% era statisticamente significativa (valore p unilaterale < 0,0001).

Tabella 3: P001: Risultati di efficacia nei riceventi HSCT (approccio NC=I, popolazione FAS)

Parametro	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Endpoint primario di efficacia (Percentuale di soggetti in cui si è verificato insuccesso della profilassi entro la settimana 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivi dell'insuccesso [†]		
Infezione da CMV clinicamente significativa	57 (17,5)	71 (41,8)
DNAemia da CMV che richiedeva la PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Malattia da CMV con localizzazione d'organo	5 (1,5)	3 (1,8)
Interruzione dello studio	56 (17,2)	27 (15,9)
Assenza di esito	9 (2,8)	5 (2,9)
Differenza tra i trattamenti rettificata per strato (letermovir-placebo) [§]		
Differenza (IC 95%)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
valore p	< 0,0001	
[†] Le categorie di insuccesso sono reciprocamente esclusive e basate sulla gerarchia delle categorie nell'ordine elencato. [§] Gli IC al 95% e il valore p per le differenze tra i trattamenti nella percentuale di risposta sono stati calcolati usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati, con la differenza ponderata mediante la media armonica della dimensione del campione per braccio per ogni strato (alto o basso rischio). Per dichiarare la significatività statistica è stato utilizzato un valore p unilaterale ≤ 0,0249. FAS=Full analysis set (serie completa di analisi); la popolazione FAS include soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del medicinale in studio ed esclude soggetti con DNA del CMV rilevabile al basale. Approccio per la gestione di valori mancanti: approccio non completamento=insuccesso (NC=I). Con l'approccio NC=I, l'insuccesso è stato determinato da tutti i soggetti con un'infezione da CMV clinicamente significativa o che hanno interrotto prematuramente lo studio, o che non hanno presentato un esito nel corso della finestra temporale per la visita della settimana 24 post trapianto. N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento. n (%)=numero (percentuale) di soggetti in ciascuna sottocategoria. Nota: la percentuale dei soggetti con DNA del CMV rilevabile al giorno 1 che ha sviluppato infezione da CMV clinicamente significativa alla settimana 24 post HSCT nel gruppo letermovir è stata del 64,6% (31/48) rispetto al 90,9% (20/22) nel gruppo placebo. La differenza stimata (IC 95% per la differenza) è stata -26,1% (-45,9%; -6,3%), con un valore p nominale unilaterale < 0,0048.		

I fattori associati alla DNAemia da CMV dopo la settimana 14 post HSCT tra i soggetti trattati con letermovir includevano l'alto rischio di riattivazione del CMV al basale, GVHD, l'uso di corticosteroidi e lo stato sierologico del donatore negativo per CMV.

Figura 2: P001: diagramma di Forest della percentuale di soggetti che iniziavano la PET anti-CMV o con malattia da CMV con localizzazione d'organo fino alla settimana 24 post HSCT per sottogruppi selezionati (approccio NC=I, popolazione FAS)



Differenza letermovir - placebo (%) e IC 95%

NC=I, non completamente=insuccesso. Con l'approccio non completamente=insuccesso (NC=I), i soggetti che interrompevano lo studio prima della settimana 24 post trapianto o che non presentavano un esito alla settimana 24 post trapianto sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

P040: Profilassi dalla settimana 14 (circa 100 giorni) fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post HSCT

L'efficacia dell'estensione della profilassi con letermovir dalla settimana 14 (circa 100 giorni) fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post HSCT in pazienti a rischio di infezione e malattia da CMV tardive è stata valutata in uno studio di fase 3 (P040) multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo in adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] HSCT allogenico. I soggetti idonei che avevano completato la profilassi con letermovir fino a circa 100 giorni post HSCT sono stati randomizzati (2:1) a ricevere letermovir o placebo dalla settimana 14 fino alla settimana 28 post HSCT. I soggetti sono stati monitorati fino alla settimana 28 post HSCT per l'endpoint primario di efficacia con follow-up continuo dopo la sospensione del trattamento fino alla settimana 48 post HSCT.

Dei 218 soggetti trattati, 144 soggetti hanno ricevuto letermovir e 74 hanno ricevuto il placebo. L'età mediana era pari a 55 anni (intervallo: da 20 a 74 anni); il 62% dei soggetti era di sesso maschile; il 79% era di etnia bianca, l'11% di etnia asiatica, il 2% di etnia nera e il 10% era di etnia ispanica o latina. Le motivazioni del trapianto più comuni erano la leucemia mieloide acuta (42%), la leucemia linfocitica acuta (15%) e la sindrome mielodisplastica (11%).

All'ingresso nello studio, tutti i soggetti presentavano fattori di rischio per infezione e malattia da CMV tardive, con il 64% che presentava due o più fattori di rischio. I fattori di rischio comprendevano: HLA da donatore consanguineo (fratello) con almeno un mismatch in uno dei

seguenti tre loci del gene HLA: HLA-A, -B o -DR; donatore aploidentico; donatore non consanguineo con almeno un mismatch in uno dei seguenti quattro loci del gene HLA: HLA-A, -B, -C e -DRB1; impiego di sangue del cordone ombelicale come fonte di cellule staminali; impiego di innesti *ex vivo* con deplezione di cellule T; trattamento con globulina anti-timociti; trattamento con alemtuzumab; impiego di prednisone sistemico (o equivalente) alla dose di ≥ 1 mg/kg di peso corporeo al giorno.

Endpoint primario di efficacia

L'endpoint primario di efficacia dello studio P040 era l'incidenza dell'infezione da CMV clinicamente significativa fino alla settimana 28 post HSCT. L'infezione da CMV clinicamente significativa è stata definita come l'insorgenza di malattia da CMV con localizzazione d'organo o l'inizio della PET anti-CMV sulla base della viremia da CMV documentata e della condizione clinica del soggetto. È stato utilizzato l'approccio *Observed Failure* (OF), secondo il quale i soggetti che avevano sviluppato un'infezione da CMV clinicamente significativa o avevano interrotto prematuramente lo studio con viremia sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

Nell'analisi dell'endpoint primario, letermovir ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo, come mostrato nella Tabella 4. La differenza tra i trattamenti stimata del -16,1% era statisticamente significativa (valore p unilaterale=0,0005). L'efficacia è stata costantemente a favore di letermovir nei sottogruppi in base alle caratteristiche dei soggetti (età, sesso, etnia) e ai fattori di rischio per infezione e malattia da CMV tardive.

Tabella 4: P040: Risultati di efficacia nei riceventi HSCT a rischio di infezione e malattia da CMV tardive (approccio OF, popolazione FAS)

Parametro	Letermovir (circa 200 giorni di letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (circa 100 giorni di letermovir) (N=74) n (%)
Insuccessi*	4 (2,8)	14 (18,9)
Infezione da CMV clinicamente significativa fino alla settimana 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Inizio della PET sulla base della viremia da CMV documentata	1 (0,7)	11 (14,9)
Malattia da CMV con localizzazione d'organo	1 (0,7)	2 (2,7)
Interruzione dello studio con viremia da CMV prima della settimana 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Differenza tra i trattamenti rettificata per strato (letermovir (circa 200 giorni di letermovir)-Placebo (circa 100 giorni di letermovir))[‡]		
Differenza (IC 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
valore p	0,0005	
<p>*Le categorie di insuccesso sono reciprocamente esclusive e basate sulla gerarchia delle categorie nell'ordine elencato.</p> <p>[†]L'infezione da CMV clinicamente significativa è stata definita come malattia da CMV con localizzazione d'organo (accertata o probabile) o l'inizio della PET sulla base della viremia da CMV documentata e della condizione clinica del soggetto.</p> <p>[‡]Gli IC al 95% e il valore p per le differenze tra i trattamenti nella percentuale di risposta sono stati calcolati usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati, con la differenza ponderata mediante la media armonica della dimensione del campione per braccio per ogni strato (donatore aploidentico sì o no). Per dichiarare la significatività statistica è stato utilizzato un valore p unilaterale $\leq 0,0249$.</p>		

Approccio per la gestione di valori mancanti: approccio *Observed Failure* (OF). Con l'approccio OF, l'insuccesso è stato determinato da tutti i soggetti che hanno sviluppato un'infezione da CMV clinicamente significativa o che hanno interrotto prematuramente lo studio con viremia da CMV dalla settimana 14 (circa 100 giorni) fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post HSCT.

N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento.

n (%)=numero (percentuale) di soggetti in ciascuna sottocategoria.

P002: Adulto sieronegativo per CMV sottoposto a un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per CMV [D+/R-]

Per valutare la profilassi con letermovir come strategia preventiva per la malattia da CMV nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, l'efficacia di letermovir è stata valutata in uno studio di non inferiorità di fase 3 (P002) multicentrico, in doppio cieco, controllato con comparatore attivo in adulti ad alto rischio [D+/R-] sottoposti a trapianto di rene. I soggetti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere letermovir o valganciclovir. Letermovir è stato somministrato in concomitanza con aciclovir.

Valganciclovir è stato somministrato in concomitanza con placebo ad aciclovir. La randomizzazione è stata stratificata in base all'uso o non uso di un'immunoterapia antilinfocitaria altamente citolitica durante l'induzione. Il trattamento con letermovir o valganciclovir è iniziato tra il giorno 0 e il giorno 7 post trapianto di rene ed è stato proseguito fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post trapianto. I soggetti sono stati monitorati fino alla settimana 52 post trapianto.

Dei 589 soggetti trattati, 292 soggetti hanno ricevuto letermovir e 297 hanno ricevuto valganciclovir. L'età mediana era pari a 51 anni (intervallo: da 18 a 82 anni); il 72% dei soggetti era di sesso maschile; l'84% era di etnia bianca, il 2% di etnia asiatica, il 9% di etnia nera; il 17% era di etnia ispanica o latina e il 60% aveva ricevuto un rene da un donatore deceduto. Le motivazioni principali del trapianto più comuni erano la malattia cistica del rene congenita (17%), l'ipertensione (16%) e il/la diabete/nefropatia diabetica (14%).

Endpoint primario di efficacia

L'endpoint primario di efficacia dello studio P002 era l'incidenza della malattia da CMV (malattia da CMV con localizzazione d'organo o sindrome da CMV, confermata da un comitato di valutazione indipendente) fino alla settimana 52 post trapianto. È stato utilizzato l'approccio OF, secondo il quale i soggetti che avevano interrotto prematuramente lo studio per qualsiasi motivo o per i quali non vi erano dati al *timepoint* non sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

Nell'analisi dell'endpoint primario, letermovir ha dimostrato una non inferiorità rispetto a valganciclovir, come mostrato nella Tabella 5.

Tabella 5: P002: Risultati di efficacia nei riceventi trapianto di rene (approccio OF, popolazione FAS)

Parametro	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Malattia da CMV* fino alla settimana 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Differenza tra i trattamenti rettificata per strato (letermovir-valganciclovir) [†] Differenza (IC 95%)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

*I casi di malattia da CMV sono stati confermati da un comitato di valutazione indipendente.

[†]Gli IC al 95% per le differenze tra i trattamenti nella percentuale di risposta sono stati calcolati usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati, con la differenza ponderata mediante la media armonica della dimensione del campione per braccio per ogni strato (uso/non uso di un'immunoterapia antilinfocitaria altamente citolitica durante l'induzione).

‡Sulla base di un margine di non inferiorità del 10%, letermovir è non inferiore a valganciclovir. Approccio per la gestione di valori mancanti: approccio *Observed Failure* (OF). Con l'approccio OF, i partecipanti che avevano interrotto prematuramente lo studio per qualsiasi motivo non sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

Nota: Ai soggetti randomizzati nel gruppo letermovir è stato somministrato aciclovir per la profilassi del virus herpes simplex (*herpes simplex virus*, HSV) e del virus varicella zoster (*varicella zoster virus*, VZV). Ai soggetti randomizzati nel gruppo valganciclovir è stato somministrato placebo ad aciclovir.

N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento.

n (%)=numero (percentuale) di soggetti in ciascuna sottocategoria.

L'efficacia è risultata comparabile in tutti i sottogruppi, compresi sesso, età, etnia, regione e uso/non uso di un'immunoterapia antilinfocitaria altamente citolitica durante l'induzione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con PREVYMIS in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la profilassi dell'infezione da citomegalovirus (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, la farmacocinetica di letermovir è stata caratterizzata in seguito alla somministrazione per via orale e per via endovenosa. L'esposizione a letermovir è aumentata in misura superiore a quella proporzionale alla dose con entrambe le somministrazioni orale e endovenosa. È probabile che il meccanismo sia la saturazione/autoinibizione di OATP1B1/3. La farmacocinetica di letermovir è stata anche caratterizzata in seguito alla somministrazione per via orale e per via endovenosa nei riceventi HSCT (Tabella 6) e in seguito alla somministrazione per via orale nei riceventi trapianto di rene (Tabella 7).

Soggetti sani

La media geometrica dei valori AUC e C_{max} allo stato stazionario era pari a 71 500 ng·hr/mL e 13 000 ng/mL, rispettivamente, con letermovir 480 mg assunto per via orale una volta al giorno.

Letermovir ha raggiunto lo stato stazionario in 9-10 giorni, con un tasso di accumulo di 1,2 per l'AUC e di 1 per la C_{max} .

Riceventi HSCT

L'AUC di letermovir è stata stimata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione usando i dati dello studio di fase 3 P001 (vedere Tabella 6). Le differenze nell'esposizione tra i regimi di trattamento non sono clinicamente rilevanti; l'efficacia è risultata coerente in tutto l'intervallo di esposizioni osservate nello studio P001.

Tabella 6: Valori dell'AUC di letermovir (ng·hr/mL) nei riceventi HSCT

Regime di trattamento	Mediana (intervallo di previsione 90%)*
480 mg per via orale, senza ciclosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg per via endovenosa, senza ciclosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg per via orale, con ciclosporina	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg per via endovenosa, con ciclosporina	70 300 (46 200; 106 000)

* Previsioni a posteriori per la popolazione ottenute dall'analisi farmacocinetica (Pharmacokinetics, PK) di popolazione usando i dati della fase 3

Riceventi trapianto di rene

L'AUC di letermovir è stata stimata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione usando i dati dello studio di fase 3 P002 (vedere Tabella 7). L'efficacia è risultata coerente in tutto l'intervallo di esposizioni osservate nello studio P002.

Tabella 7: Valori dell'AUC di letermovir (ng•hr/mL) nei riceventi trapianto di rene

Regime di trattamento	Mediana (intervallo di previsione 90%)*
480 mg per via orale, senza ciclosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg per via orale, con ciclosporina	57 700 (26 900; 135 000)

*Le mediane e gli intervalli di previsione al 90% si basano su simulazioni che utilizzano il modello di PK di popolazione della fase 3 con variabilità interindividuale.
Nota: la PK di letermovir non è stata studiata dopo la somministrazione per via endovenosa nei riceventi trapianto di rene; tuttavia, l'AUC prevista dopo la somministrazione per via endovenosa è simile al modello dell'AUC prevista dopo la somministrazione per via endovenosa nei riceventi HSCT (Tabella 6).

Assorbimento

Letermovir è stato assorbito rapidamente con un tempo mediano alla concentrazione plasmatica massima (T_{max}) da 1,5 a 3,0 ore e diminuiva con un andamento bifasico. Nei riceventi HSCT, si stima che la biodisponibilità di letermovir sia circa del 35%, con letermovir alla dose di 480 mg per via orale una volta al giorno, somministrato senza ciclosporina. Si stima che la variabilità interindividuale della biodisponibilità sia circa del 37%. Nei riceventi trapianto di rene, si stima che la biodisponibilità di letermovir sia circa del 60%, con letermovir alla dose di 480 mg per via orale una volta al giorno, somministrato senza ciclosporina.

Effetto della ciclosporina

Nei riceventi HSCT, la co-somministrazione di ciclosporina ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di letermovir a causa dell'inibizione del OATP1B. Nei pazienti si stima che la biodisponibilità di letermovir sia circa dell'85%, con letermovir alla dose di 240 mg per via orale una volta al giorno, co-somministrato con ciclosporina.

Se letermovir viene co-somministrato con ciclosporina, la dose raccomandata di letermovir è di 240 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Effetto del cibo

In soggetti sani, la somministrazione orale di una dose singola di letermovir da 480 mg durante un pasto standard ad alto contenuto lipidico e calorico non ha avuto alcun effetto sull'esposizione complessiva (AUC) e ha determinato un aumento dei livelli di picco (C_{max}) di letermovir di circa il 30%. Letermovir può essere somministrato per via orale con o senza cibo, secondo quanto effettuato negli studi clinici (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, in seguito alla somministrazione endovenosa nei riceventi HSCT, si stima che il volume di distribuzione medio allo stato stazionario sia 45,5 L.

In vitro letermovir è ampiamente legato (98,2%) alle proteine plasmatiche umane, indipendentemente dall'intervallo di concentrazione (da 3 a 100 mg/L) valutato. Una certa saturazione è stata osservata a concentrazioni inferiori. La ripartizione sangue-plasma di letermovir corrisponde a 0,56 ed è indipendente dall'intervallo delle concentrazioni (da 0,1 a 10 mg/L) valutato *in vitro*.

Negli studi preclinici sulla distribuzione, letermovir viene distribuito a organi e tessuti, con le concentrazioni più alte osservate nell'apparato gastrointestinale, nei dotti biliari e nel fegato e con concentrazioni basse nell'encefalo.

Biotrasformazione

Nel plasma, la maggior parte dei componenti correlati a letermovir è costituita da precursori immutati (96,6%). Non sono stati rilevati metaboliti rilevanti nel plasma. Letermovir viene parzialmente eliminato tramite glucuronidazione mediata da UGT1A1/1A3.

Eliminazione

Nei soggetti sani, con la dose di 480 mg per via endovenosa l'emivita terminale media apparente di letermovir è di circa 12 ore. Le principali vie di eliminazione di letermovir sono l'escrezione biliare e la glucuronidazione diretta. Il processo coinvolge i trasportatori del trasporto attivo epatico OATP1B1 e 3, seguito dalla glucuronidazione catalizzata da UGT1A1/3.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, si stima che la CL apparente di letermovir allo stato stazionario in seguito alla somministrazione endovenosa di 480 mg nei riceventi HSCT sia di 4,84 L/h. Si stima che la variabilità interindividuale della CL sia del 24,6%.

Escrezione

Dopo somministrazione per via orale di letermovir radiomarcato, il 93,3% della radioattività è stata riscontrata nelle feci. La maggior parte di letermovir è stata escreta a livello biliare come precursore immutato, con una quantità minore (6% della dose) sotto forma del metabolita acilglucuronide nelle feci. L'acilglucuronide è instabile nelle feci. L'escrezione urinaria di letermovir è stata trascurabile (< 2% della dose).

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica di grado moderato (Child-Pugh classe B [CP-B], punteggio 7-9) e severo (Child-Pugh classe C [CP-C], punteggio 10-15), l'AUC di letermovir libero è risultata rispettivamente di circa l'81% e 4 volte maggiore rispetto ai soggetti sani. Le variazioni nell'esposizione a letermovir nei soggetti con compromissione epatica moderata non sono clinicamente rilevanti.

Sono previsti aumenti marcati nell'esposizione a letermovir libero nei pazienti con compromissione epatica moderata associata a compromissione renale moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Studio clinico in una popolazione con compromissione renale

Nei soggetti con compromissione renale di grado moderato (eGFR pari a 31-56,8 mL/min/1,73m²) e severo (eGFR pari a 11,9-28,1 mL/min/1,73m²), l'AUC di letermovir libero è risultata rispettivamente di circa il 115 e l'81% maggiore rispetto ai soggetti sani. Le variazioni nell'esposizione a letermovir dovute alla compromissione renale da moderata a severa non sono clinicamente rilevanti. I soggetti con ESRD non sono stati studiati.

Post trapianto di rene (P002)

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC di letermovir è risultata rispettivamente di circa il 12%, 27% e 35% più alta nei soggetti con compromissione renale lieve (CrCl maggiore o uguale da 60 a meno di 90 mL/min), moderata (CrCl maggiore o uguale da 30 a meno di 60 mL/min) e severa (CrCl maggiore o uguale da 15 a meno di 30 mL/min), rispetto ai soggetti con CrCl maggiore o uguale a 90 mL/min. Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente rilevanti.

Peso

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione nei soggetti sani, si stima che l'AUC di letermovir sia inferiore del 18,7% nei soggetti con peso corporeo pari a 80-100 kg rispetto a quelli con peso pari a 67 kg. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione nei riceventi trapianto di rene (P002), si stima che l'AUC di letermovir sia inferiore del 26% nei soggetti con peso corporeo

superiore a 80 kg rispetto a quelli con peso inferiore o pari a 80 kg. Queste differenze non sono clinicamente rilevanti.

Etnia

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione nei soggetti sani, si stima che l'AUC di letermovir sia più elevata nella misura del 33,2% nei soggetti di etnia asiatica rispetto a quelli di etnia bianca. Questa variazione non è clinicamente rilevante.

Sesso

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi è alcuna differenza nella farmacocinetica di letermovir nelle donne rispetto agli uomini.

Anziani

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di letermovir. Non è necessario alcun adattamento della dose in base all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

È stata osservata tossicità testicolare irreversibile soltanto nei ratti per esposizioni sistemiche (AUC) ≥ 3 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata per l'uomo (Recommended Human Dose, RHD). Tale tossicità è stata caratterizzata da degenerazione dei tubuli seminali e oligospermia e presenza di detriti cellulari negli epididimi, con riduzione del peso testicolare ed epididimario. Non è emersa tossicità testicolare nei ratti a esposizioni (AUC) simili a quelle dell'uomo alla RHD. Nei topi e nelle scimmie non è stata osservata tossicità testicolare alle dosi più alte studiate, con esposizioni rispettivamente fino a 4 e 2 volte quelle dell'uomo alla RHD. La rilevanza per l'uomo non è nota.

È noto che, quando somministrata per via endovenosa a dosi superiori a 50 mg/kg/die, l'idrossipropilbetadex può causare vacuolizzazione renale nei ratti. È stata osservata vacuolizzazione a livello renale nei ratti a cui è stato somministrato letermovir per via endovenosa in una formulazione contenente 1 500 mg/kg/die dell'eccipiente della ciclodestrina idrossipropilbetadex.

Cancerogenesi

Uno studio di cancerogenesi per via orale della durata di 6 mesi condotto su topi transgenici RasH2 (Tg.RasH2) non ha mostrato evidenza di tumorigenesi rilevante per l'uomo fino alle dosi più elevate testate, 150 mg/kg/die e 300 mg/kg/die rispettivamente nei maschi e nelle femmine.

Mutagenesi

Letermovir non si è dimostrato genotossico in una batteria di test *in vitro* o *in vivo*, tra cui analisi di mutagenesi microbica e aberrazioni cromosomiche nelle cellule ovariche di criceto cinese, e in uno studio del micronucleo murino *in vivo*.

Riproduzione

Fertilità

Negli studi sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale nel ratto, non vi è stato alcun effetto di letermovir sulla fertilità femminile. Nei maschi di ratto, sono state osservate riduzioni della concentrazione di spermatozoi, della loro motilità e della fertilità per esposizioni sistemiche ≥ 3 volte l'AUC nell'uomo alla RHD (vedere Tossicità generale).

Nelle scimmie a cui veniva somministrato letermovir, in base alla valutazione istopatologica, la misurazione della dimensione testicolare, l'analisi ematica ormonale (ormone follicolo-stimolante, inibina B e testosterone) e la valutazione degli spermatozoi (conta spermatica, motilità e morfologia),

non è stata rilevata alcuna evidenza di tossicità testicolare per esposizioni sistemiche pari a circa 2 volte l'AUC nell'uomo alla RHD.

Sviluppo

Nei ratti, è stata osservata una tossicità materna (compresa la diminuzione nel peso corporeo) alla dose di 250 mg/kg/die (circa 11 volte la AUC alla RHD); nella prole sono stati osservati una riduzione del peso fetale con ossificazione ritardata, leggero edema fetale e un aumento dell'incidenza di brevità del cordone ombelicale e di variazioni e malformazioni a livello vertebrale, costale e pelvico. Alla dose di 50 mg/kg/die (circa 2,5 volte l'AUC alla RHD) non è stato osservato alcun effetto sulla madre o sullo sviluppo fetale.

Nei conigli è stata osservata una tossicità materna (tra cui mortalità e aborti) alla dose di 225 mg/kg/die (circa 2 volte la AUC alla RHD); nella prole è stato osservato un aumento dell'incidenza di malformazioni e variazioni a livello vertebrale e costale.

Nello studio sullo sviluppo pre e postnatale, letermovir è stato somministrato per via orale a femmine di ratto gravide. Non è stata osservata alcuna tossicità sullo sviluppo fino alla massima esposizione studiata (2 volte l'AUC alla RHD).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica (E468)

Povidone (E1201)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E464)

Biossido di titanio (E171)

Triacetina (E1518)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172) (solo nelle compresse da 480 mg)

Cera carnauba (E903)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 28x1 compresse in blister divisibili per dose unitaria in poliammide/alluminio/PVC – Alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 gennaio 2018
Data del rinnovo più recente: 24 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PREVYMIS 240 mg concentrato per soluzione per infusione
PREVYMIS 480 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PREVYMIS 240 mg concentrato per soluzione per infusione

Ciascun flaconcino contiene 240 mg (12 mL per flaconcino) di letermovir.
Ciascun mL contiene 20 mg di letermovir.

PREVYMIS 480 mg concentrato per soluzione per infusione

Ciascun flaconcino contiene 480 mg (24 mL per flaconcino) di letermovir.
Ciascun mL contiene 20 mg di letermovir.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 23 mg (1 mmol) di sodio per flaconcino da 240 mg.
Questo medicinale contiene 46 mg (2 mmol) di sodio per flaconcino da 480 mg.

Ogni dose da 240 mg (flaconcino da 12 mL) di questo medicinale contiene 1 800 mg di idrossipropilbetadex (ciclodestrina).

Ogni dose da 480 mg (flaconcino da 24 mL) di questo medicinale contiene 3 600 mg di idrossipropilbetadex (ciclodestrina).

Per informazioni aggiuntive, vedere paragrafo 4.2.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)
Liquido limpido, incolore
pH compreso tra 7 e 8

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PREVYMIS è indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

PREVYMIS è indicato per la profilassi della malattia da CMV in pazienti adulti sieronegativi per CMV che hanno ricevuto un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per CMV [D+/R-].

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con PREVYMIS deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione di pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o trapianto di rene.

Posologia

PREVYMIS è inoltre disponibile anche per somministrazione orale (compresse rivestite con film da 240 mg e 480 mg).

Le compresse e il concentrato per soluzione per infusione di PREVYMIS possono essere utilizzati indistintamente a discrezione del medico e non è necessario alcun adattamento della dose.

La dose raccomandata di PREVYMIS è di 480 mg una volta al giorno.

Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)

La terapia con PREVYMIS deve essere iniziata dopo HSCT. La terapia con PREVYMIS può essere iniziata il giorno stesso del trapianto e non oltre 28 giorni dopo HSCT. La terapia con PREVYMIS può essere iniziata prima o dopo l'attecchimento del trapianto. La profilassi con PREVYMIS deve continuare per 100 giorni dopo HSCT.

La profilassi con PREVYMIS prolungata oltre 100 giorni dopo HSCT può apportare un beneficio ad alcuni pazienti ad alto rischio di riattivazione tardiva del CMV (vedere paragrafo 5.1). La sicurezza e l'efficacia di PREVYMIS quando utilizzato per più di 200 giorni non sono state studiate in studi clinici.

Trapianto di rene

La terapia con PREVYMIS deve essere iniziata il giorno stesso del trapianto e non oltre 7 giorni post trapianto di rene e deve essere continuata per 200 giorni post trapianto.

Adattamento della dose

In caso di co-somministrazione di PREVYMIS con ciclosporina, la dose di PREVYMIS deve essere ridotta a 240 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

- Se la ciclosporina viene iniziata dopo l'inizio della terapia con PREVYMIS, la dose successiva di PREVYMIS deve essere ridotta a 240 mg una volta al giorno.
- Se la ciclosporina viene interrotta dopo l'inizio della terapia con PREVYMIS, la dose successiva di PREVYMIS deve essere aumentata a 480 mg una volta al giorno.
- Se la somministrazione di ciclosporina viene temporaneamente sospesa a causa di livelli elevati di ciclosporina, non è necessario alcun adattamento della dose di PREVYMIS.

Dose saltata

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata al paziente appena possibile. Se è il momento di somministrare la dose successiva, saltare la dose dimenticata e tornare al normale schema posologico. Non raddoppiare la dose successiva o somministrare più della dose prescritta.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun adattamento della dose di PREVYMIS in base all'età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

In presenza di compromissione epatica di grado da lieve (Child-Pugh classe A) a moderato (Child-Pugh classe B) non è necessario alcun adattamento della dose di PREVYMIS. PREVYMIS non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica e renale

PREVYMIS non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata associata a compromissione renale moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato un adattamento della dose di PREVYMIS nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Non possono essere formulate raccomandazioni in merito alla posologia per i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) sottoposti o non sottoposti a dialisi. L'efficacia e la sicurezza non sono state dimostrate in pazienti con ESRD.

PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione contiene idrossipropilbetadex. Si stima che l'esposizione clinica all'idrossipropilbetadex prevista con letermovir somministrato per via endovenosa sia pari a circa 3 600 mg/die per una dose di letermovir da 480 mg. Negli studi sull'uomo con somministrazione per via endovenosa di letermovir per periodi di trattamento fino a 47 giorni, non vi è stato alcun caso di compromissione renale causata dall'idrossipropilbetadex. Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min) che ricevono PREVYMIS, può verificarsi un accumulo di idrossipropilbetadex (vedere paragrafo 5.3). In questi pazienti, i livelli di creatinina sierica devono essere attentamente monitorati.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PREVYMIS nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso.

PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

La soluzione diluita di PREVYMIS deve essere somministrata attraverso un filtro in linea sterile da 0,2 micron o 0,22 micron in polietersulfone (PES). Non somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro diverso da un filtro in linea sterile da 0,2 micron o 0,22 micron in PES.

PREVYMIS deve essere somministrato esclusivamente per infusione endovenosa. PREVYMIS non deve essere somministrato mediante iniezione o bolo endovenosi.

Dopo la diluizione, PREVYMIS deve essere somministrato per infusione endovenosa tramite catetere venoso periferico o centrale per un periodo di tempo totale di circa 60 minuti. Deve essere somministrato l'intero contenuto della sacca per via endovenosa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con pimozide (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Somministrazione concomitante con alcaloidi derivati dalla segale cornuta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Somministrazione concomitante con erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

Quando letermovir è associato a ciclosporina:

L'uso concomitante con dabigatran, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o pitavastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio del DNA del CMV nei riceventi HSCT

In uno studio di fase 3 (P001), la sicurezza e l'efficacia di letermovir sono state stabilite in pazienti sottoposti a HSCT con un risultato negativo al test del DNA del CMV prima dell'inizio della profilassi. Il DNA del CMV è stato monitorato settimanalmente fino alla settimana 14 post trapianto e successivamente ogni due settimane fino alla settimana 24. In presenza di DNAemia o malattia da CMV clinicamente significative, la profilassi con letermovir è stata interrotta ed è stato iniziato il trattamento o la terapia pre-emptive standard (PET). Nei pazienti in cui è stata iniziata la profilassi con letermovir e il test del DNA del CMV al basale è successivamente risultato positivo, la profilassi poteva essere proseguita se i criteri per iniziare la PET non erano stati soddisfatti (vedere paragrafo 5.1).

Rischio di reazioni avverse o effetto terapeutico ridotto dovuti ad interazioni farmacologiche

L'uso concomitante di PREVYMIS e di alcuni medicinali può determinare interazioni farmacologiche note o potenzialmente significative, alcune delle quali possono dar luogo a:

- possibili reazioni avverse clinicamente significative derivanti dalla maggiore esposizione ai medicinali concomitanti o a letermovir.
- diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali concomitanti che può determinare una riduzione del loro effetto terapeutico.

Vedere Tabella 1 per le procedure di prevenzione o gestione di tali interazioni farmacologiche note o potenzialmente significative, comprese le raccomandazioni sul dosaggio (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Interazioni farmacologiche

PREVYMIS deve essere usato con cautela quando co-somministrato con medicinali che sono substrati del CYP3A con indice terapeutico ristretto (ad es., alfentanil, fentanil e chinidina), in quanto la co-somministrazione può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A. Si raccomanda un attento monitoraggio e/o un adattamento della dose dei substrati del CYP3A co-somministrati (vedere paragrafo 4.5).

In generale si raccomanda un monitoraggio più intenso per ciclosporina, tacrolimus, sirolimus durante le prime 2 settimane dopo l'inizio e la fine del trattamento con letermovir (vedere paragrafo 4.5) e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir.

Letermovir è un induttore moderato di enzimi e trasportatori. L'induzione può dare origine a ridotte concentrazioni plasmatiche di alcuni medicinali metabolizzati e trasportati (vedere paragrafo 4.5). È pertanto raccomandato un monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) per voriconazolo. L'uso concomitante con dabigatran deve essere evitato a causa del rischio di riduzione dell'efficacia di dabigatran.

Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali trasportati da OATP1B1/3, tra i quali molte statine (vedere paragrafo 4.5 e Tabella 1).

Somministrazione attraverso un filtro in linea sterile da 0,2 o 0,22 micron in PES

PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione può contenere alcune piccole particelle traslucide o bianche correlate al prodotto. La somministrazione di PREVYMIS soluzione diluita richiede sempre l'utilizzo di un filtro in linea sterile da 0,2 micron o 0,22 micron in PES, indipendentemente dal fatto che queste particelle correlate al prodotto siano visibili nel flaconcino o nella soluzione diluita (vedere paragrafi 4.2 e 6.6).

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene 23 mg (o 1 mmol) di sodio per flaconcino da 240 mg, equivalente a 1,15 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Questo medicinale contiene 46 mg (o 2 mmol) di sodio per flaconcino da 480 mg, equivalente a 2,30 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Ciclodestrina

Questo medicinale contiene 1 800 mg di idrossipropil betadex (ciclodestrina) per flaconcino di 12 mL (dose da 240 mg).

Questo medicinale contiene 3 600 mg di idrossipropil betadex (ciclodestrina) per flaconcino di 24 mL (dose da 480 mg).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Informazioni generali sulle differenze nell'esposizione tra diversi regimi di trattamento di letermovir

-L'esposizione plasmatica stimata di letermovir è diversa a seconda del regime posologico utilizzato (vedere tabella al paragrafo 5.2). Pertanto, le conseguenze cliniche delle interazioni farmacologiche di letermovir dipenderanno dal tipo di regime di letermovir utilizzato e se letermovir viene associato o meno a ciclosporina.

-L'associazione di ciclosporina e letermovir può determinare effetti più marcati o aggiuntivi sui medicinali concomitanti rispetto a letermovir da solo (vedere Tabella 1).

Effetto di altri medicinali su letermovir

Le vie di eliminazione di letermovir *in vivo* sono l'escrezione biliare e la glucuronidazione. La relativa importanza di queste vie non è nota. Entrambe le vie di eliminazione comportano il trasporto attivo negli epatociti attraverso i trasportatori attivi epatici OATP1B1/3. Dopo il trasporto attivo, la glucuronidazione di letermovir è mediata da UGT1A1 e 3. Sembra che letermovir sia anche soggetto all'efflusso mediato dalla P-gp e BCRP nel fegato e nell'intestino (vedere paragrafo 5.2).

Induttori di farmaci che metabolizzano enzimi o trasportatori

La co-somministrazione di PREVYMIS (con o senza ciclosporina) con induttori potenti e moderati dei trasportatori (ad es., P-gp) e/o degli enzimi (ad es., UGT) non è raccomandata, in quanto può determinare un'esposizione subterapeutica di letermovir (vedere Tabella 1).

-Esempi di induttori potenti includono rifampicina, fenitoina, carbamazepina, erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), rifabutina e fenobarbital.

-Esempi di induttori moderati includono tioridazina, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz ed etravirina.

La co-somministrazione di rifampicina ha determinato un aumento iniziale delle concentrazioni plasmatiche di letermovir (a causa dell'inibizione di OATP1B1/3 e/o della P-gp) non clinicamente rilevante, seguito da diminuzioni delle concentrazioni plasmatiche di letermovir clinicamente rilevanti (a causa dell'induzione della P-gp/UGT) con la co-somministrazione continuativa di rifampicina (vedere Tabella 1).

Effetti aggiuntivi di altri medicinali su letermovir rilevanti quando associato a ciclosporina

Inibitori di OATP1B1 o 3

La co-somministrazione di PREVYMIS con medicinali che sono inibitori di OATP1B1/3 può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di letermovir. Nel caso in cui PREVYMIS venga co-somministrato con ciclosporina (potente inibitore dell'OATP1B1/3), la dose raccomandata di PREVYMIS è di 240 mg una volta al giorno (vedere Tabella 1 e paragrafi 4.2 e 5.2). Si consiglia cautela se altri inibitori di OATP1B1/3 sono aggiunti a letermovir in associazione a ciclosporina.

-Esempi di inibitori di OATP1B1 includono gemfibrozil, eritromicina, claritromicina e diversi inibitori della proteasi (atazanavir, simeprevir).

Inibitori della P-gp/BCRP

I risultati *in vitro* indicano che letermovir è un substrato della P-gp/BCRP. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di letermovir a causa dell'inibizione della P-gp/BCRP da itraconazolo non sono state clinicamente rilevanti.

Effetto di letermovir su altri medicinali

Medicinali principalmente eliminati attraverso metabolismo o influenzati da trasporto attivo

In vivo letermovir è un induttore generale di enzimi e trasportatori. A meno che un particolare enzima o trasportatore non venga anche inibito (vedere sotto) si prevede che ci sia induzione. Pertanto, letermovir può potenzialmente determinare una ridotta esposizione plasmatica e probabilmente una ridotta efficacia dei medicinali co-somministrati che sono principalmente eliminati attraverso metabolismo o trasporto attivo.

L'entità dell'effetto induttivo dipende dalla via di somministrazione di letermovir e se la ciclosporina viene usata in concomitanza.

Si può prevedere che l'effetto della totale induzione avvenga dopo 10-14 giorni di trattamento con letermovir. Il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario di uno specifico medicinale interessato influenzerà anche il tempo necessario a raggiungere l'effetto totale sulle concentrazioni plasmatiche.

In vitro, letermovir è un inibitore di CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 e di OAT3 a concentrazioni rilevanti *in vivo*. Sono disponibili studi *in vivo* che valutano l'effetto netto su CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 oltre che su CYP2C19. Non è noto l'effetto netto *in vivo* su altri enzimi e trasportatori elencati. Informazioni più dettagliate sono descritte di seguito.

Non è noto se letermovir possa influenzare l'esposizione di piperacillina/tazobactam, amfotericina B e micafungina. La potenziale interazione tra letermovir e questi medicinali non è stata studiata. Esiste un rischio teorico di ridotta esposizione a causa dell'induzione ma l'entità dell'effetto e quindi la rilevanza clinica non è al momento nota.

Medicinali metabolizzati dal CYP3A

In vivo letermovir è un inibitore moderato di CYP3A. La co-somministrazione di PREVYMIS con midazolam per via orale (un substrato del CYP3A) determina un aumento di 2-3 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam. La co-somministrazione di PREVYMIS può determinare aumenti clinicamente rilevanti delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A co-somministrati (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

-Esempi di medicinali di questo tipo includono alcuni immunosoppressori (ad es., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), gli inibitori della HMG-CoA reduttasi e amiodarone (vedere Tabella 1). Pimozide e alcaloidi derivati dalla segale cornuta sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

L'entità dell'effetto inibitorio del CYP3A dipende dalla via di somministrazione di letermovir e se la ciclosporina viene usata in concomitanza.

A causa dell'inibizione tempo-dipendente e della simultanea induzione, l'effetto netto inibitorio dell'enzima può non essere raggiunto prima di 10-14 giorni. Il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario di uno specifico medicinale interessato influenzerà anche il tempo necessario a raggiungere l'effetto totale sulle concentrazioni plasmatiche. Dopo la fine del trattamento, occorreranno 10-14 giorni prima che l'effetto inibitorio svanisca. Se si ricorre a monitoraggio, questo è

raccomandato le prime 2 settimane dopo l'inizio e la fine del trattamento con letermovir (vedere paragrafo 4.4) e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir.

Medicinali trasportati da OATP1B1/3

Letermovir è un inibitore dei trasportatori OATP1B1/3. La somministrazione di PREVYMIS può determinare un aumento clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono substrati di OATP1B1/3.

-Esempi di medicinali di questo tipo includono gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, fexofenadina, repaglinide e gliburide (vedere Tabella 1). Confrontando regimi di letermovir somministrati senza ciclosporina, l'effetto è più marcato dopo la somministrazione per via endovenosa rispetto alla somministrazione orale di letermovir.

È probabile che l'entità dell'inibizione di OATP1B1/3 sui medicinali co-somministrati sia maggiore quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina (un inibitore potente di OATP1B1/3). Ciò deve essere considerato quando il regime di letermovir viene modificato durante il trattamento con un substrato di OATP1B1/3.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C9 e/o dal CYP2C19

La co-somministrazione di PREVYMIS con voriconazolo (un substrato del CYP2C19) determina una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di voriconazolo, indicando che letermovir è un induttore del CYP2C19. È probabile anche un'induzione del CYP2C9. Letermovir può ridurre l'esposizione ai substrati del CYP2C9 e/o del CYP2C19 determinando potenzialmente livelli subterapeutici.

-Esempi di medicinali di questo tipo includono warfarin, voriconazolo, diazepam, lansoprazolo, omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, tilidina e tolbutamide (vedere Tabella 1).

Si prevede che l'effetto sia meno pronunciato per letermovir per via orale senza ciclosporina, rispetto a letermovir per via endovenosa con o senza ciclosporina o a letermovir per via orale con ciclosporina. Ciò deve essere considerato quando il regime di letermovir viene modificato durante il trattamento con un substrato di CYP2C9 o CYP2C19. Vedere anche sopra le informazioni generali sul decorso dell'interazione.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C8

In vitro letermovir inibisce il CYP2C8 ma può anche indurre il CYP2C8 in base al suo potenziale di induzione. L'effetto netto *in vivo* non è noto.

-Un esempio di medicinale che viene principalmente eliminato dal CYP2C8 è la repaglinide (vedere Tabella 1). L'uso concomitante di repaglinide e letermovir con o senza ciclosporina non è raccomandato.

Medicinali trasportati dalla P-gp nell'intestino

Letermovir è un induttore della P-gp intestinale. La somministrazione di PREVYMIS può determinare una diminuzione clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono trasportati in maniera significativa dalla P-gp nell'intestino come dabigatran e sofosbuvir.

Medicinali metabolizzati da CYP2B6, UGT1A1 o trasportati da BCRP o OATP2B1

In vivo letermovir è in generale un induttore ma *in vitro* è stata anche osservata l'inibizione di CYP2B6, UGT1A1, BCRP e OATP2B1. Non è noto l'effetto netto *in vivo*. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di medicinali che sono substrati di questi enzimi o trasportatori possono aumentare o diminuire quando co-somministrati con letermovir. Può essere raccomandato monitoraggio addizionale; fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione di tali medicinali.

- Esempi di medicinali che sono metabolizzati da CYP2B6 comprendono bupropione.
- Esempi di medicinali metabolizzati da UGT1A1 sono raltegravir e dolutegravir.
- Esempi di medicinali trasportati da BCRP includono rosuvastatina e sulfasalazina.
- Un esempio di un medicinale trasportato da OATP2B1 è il celiprololo.

Medicinali trasportati dal trasportatore renale OAT3

I dati *in vitro* indicano che letermovir è un inibitore di OAT3; pertanto, letermovir può essere un inibitore di OAT3 *in vivo*. Le concentrazioni plasmatiche dei medicinali trasportati da OAT3 possono essere aumentate.

-Esempi di medicinali trasportati da OAT3 includono ciprofloxacina, tenofovir, imipenem e cilastatina.

Informazioni generali

Se l'adattamento della dose dei medicinali concomitanti viene effettuato a causa del trattamento con PREVYMIS, le dosi devono essere rimodulate una volta che il trattamento con PREVYMIS è stato completato. Può anche essere necessario un adattamento della dose se si modifica la via di somministrazione o l'immunosoppressore.

La Tabella 1 fornisce un elenco delle interazioni farmacologiche stabilite o potenzialmente significative da un punto di vista clinico. Le interazioni farmacologiche descritte si basano su studi condotti con PREVYMIS o rappresentano interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con PREVYMIS (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.1 e 5.2).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1: Interazioni e raccomandazioni sul dosaggio con altri medicinali. Notare che la tabella non è esaustiva ma fornisce esempi di interazioni clinicamente rilevanti. Vedere anche sopra il testo generale sulle interazioni farmacologiche.

Salvo diversa indicazione, gli studi di interazione sono stati effettuati con letermovir per via orale senza ciclosporina. Notare che la potenziale interazione e le conseguenze cliniche possono essere differenti qualora letermovir sia somministrato per via orale o per via endovenosa e se ciclosporina sia usata in concomitanza. Se si modifica la via di somministrazione o se si modifica l'immunosoppressore, la raccomandazione relativa alla co-somministrazione deve essere riconsiderata.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione [†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C _{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Antibiotici		
nafcillina	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Nafcillina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e nafcillina non è raccomandata.
Antifungini		
fluconazolo (400 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg in dose singola)	↔ fluconazolo AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interazione allo stato stazionario non studiata. Previsto: ↔ fluconazolo ↔ letermovir	Non è necessario alcun adattamento della dose.
itraconazolo (200 mg una volta al giorno PO)/ letermovir (480 mg una volta al giorno PO)	↔ itraconazolo AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
posaconazolo [‡] (300 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↔ posaconazolo AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
voriconazolo [‡] (200 mg due volte al giorno)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↓ voriconazolo AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (Induzione di CYP2C9/19)	Se è necessaria la somministrazione concomitante, un TDM per voriconazolo è raccomandato le prime 2 settimane dopo l'inizio o la fine del trattamento con letermovir, e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir o l'immunosoppressore.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Antimicrobatterici		
rifabutina	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Rifabutina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e rifabutina non è raccomandata.
rifampicina		
(600 mg in dose singola PO)/ letermovir (480 mg in dose singola PO)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (Inibizione di OATP1B1/3 e/o della P-gp)	Rifampicina in dose multipla diminuisce le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e rifampicina non è raccomandata.
(600 mg in dose singola per via endovenosa)/ letermovir (480 mg in dose singola PO)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (Inibizione di OATP1B1/3 e/o della P-gp)	
(600 mg una volta al giorno PO)/ letermovir (480 mg una volta al giorno PO)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Somma dell'inibizione di OATP1B1/3 e/o della P-gp e dell'induzione della P-gp/UGT)	
(600 mg una volta al giorno PO (24 ore dopo rifampicina)) [§] / letermovir (480 mg una volta al giorno PO)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (Induzione della P-gp/UGT)	
Antipsicotici		
tioridazina	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Tioridazina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e tioridazina non è raccomandata.
Antagonisti dell'endotelina		
bosentan	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Bosentan può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e bosentan non è raccomandata.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Antivirali		
aciclovir [‡] (400 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
valaciclovir	Interazione non studiata. Previsto: ↔ valaciclovir	Non è necessario alcun adattamento della dose.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Prodotti a base di erbe		
erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	L'erba di S. Giovanni può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS ed erba di S. Giovanni è controindicata.
Medicinali per l'HIV		
efavirenz	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT) ↑ o ↓ efavirenz (Inibizione o induzione di CYP2B6)	Efavirenz può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS ed efavirenz non è raccomandata.
etravirina, nevirapina, ritonavir, lopinavir	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Questi antivirali possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS con questi antivirali non è raccomandata.
Inibitori della HMG-CoA reduttasi		
atorvastatina [‡] (20 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↑ atorvastatina AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (Inibizione di CYP3A, OATP1B1/3)	Gli eventi avversi associati alle statine quali la miopatia devono essere attentamente monitorati. Quando co-somministrata con PREVYMIS, la dose di atorvastatina non deve superare i 20 mg al giorno [#] . Benché non sia stato studiato, si prevede che, quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'entità dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sia maggiore rispetto alla terapia con PREVYMIS da solo. Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'impiego di atorvastatina è controindicato.
simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina	Interazione non studiata. Previsto: ↑ inibitori della HMG-CoA reduttasi (Inibizione di CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir può aumentare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di queste statine. L'uso concomitante non è raccomandato con PREVYMIS da solo. Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'impiego di queste statine è controindicato.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
fluvastatina, pravastatina	Interazione non studiata. Previsto: ↑ inibitori della HMG-CoA reduccasi (Inibizione di OATP1B1/3 e/o di BCRP)	Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di statina. Quando PREVYMIS è co-somministrato con queste statine, può essere necessaria una riduzione della dose della statina [#] . Gli eventi avversi associati alle statine quali la miopatia devono essere attentamente monitorati. Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, pravastatina non è raccomandata mentre per fluvastatina può essere necessaria una riduzione della dose [#] . Gli eventi avversi associati alle statine quali la miopatia devono essere attentamente monitorati.
Immunosoppressori		
ciclosporina (50 mg in dose singola)/ letermovir (240 mg una volta al giorno)	↑ ciclosporina AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (Inibizione di CYP3A)	In caso di co-somministrazione di PREVYMIS con ciclosporina, la dose di PREVYMIS deve essere ridotta a 240 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).
ciclosporina (200 mg in dose singola)/ letermovir (240 mg una volta al giorno)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (Inibizione di OATP1B1/3)	Se si modifica la via di somministrazione di PREVYMIS e dopo l'interruzione di PREVYMIS deve essere eseguito un frequente monitoraggio delle concentrazioni di ciclosporina nel sangue intero e la dose di ciclosporina deve essere modificata di conseguenza [#] .
micofenolato mofetile (1 g in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↔ acido micofenolico AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Non è necessario alcun adattamento della dose.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
sirolimus [‡] (2 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(Inibizione di CYP3A)</p> <p>Interazione non studiata. Previsto: ↔ letermovir</p>	<p>Se si modifica la via di somministrazione di PREVYMIS e dopo l'interruzione di PREVYMIS deve essere eseguito un frequente monitoraggio delle concentrazioni di sirolimus nel sangue intero e la dose di sirolimus deve essere modificata di conseguenza[#].</p> <p>Un monitoraggio frequente delle concentrazioni di sirolimus è raccomandato al momento dell'inizio o dell'interruzione della co-somministrazione di ciclosporina con PREVYMIS.</p> <p>Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, si rimanda anche alle informazioni sulla prescrizione di sirolimus per specifiche raccomandazioni sul dosaggio per l'uso di sirolimus con ciclosporina.</p> <p>Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'entità dell'aumento delle concentrazioni di sirolimus può essere maggiore rispetto a PREVYMIS da solo.</p>
tacrolimus (5 mg in dose singola)/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	<p>↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Se si modifica la via di somministrazione di PREVYMIS e dopo l'interruzione di PREVYMIS deve essere eseguito un frequente monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero e la dose di tacrolimus deve essere modificata di conseguenza[#].</p>
tacrolimus (5 mg in dose singola)/ letermovir (80 mg due volte al giorno)	<p>↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Contraccettivi orali		
etinilestradiolo (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) in dose singola/ letermovir (480 mg una volta al giorno)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
Altri steroidi contraccettivi orali con effetto sistemico	Rischio di ↓ steroidi contraccettivi	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di altri steroidi contraccettivi orali influenzando in tal modo la loro efficacia. Per assicurare un adeguato effetto contraccettivo con un contraccettivo orale, devono essere scelti prodotti contenenti EE e LNG.
Medicinali antidiabetici		
repaglinide	Interazione non studiata. Previsto: ↑ o ↓ repaglinide (Induzione di CYP2C8, inibizione di CYP2C8 e OATP1B)	Letermovir può aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di repaglinide. (L'effetto netto non è noto). L'uso concomitante non è raccomandato. Si prevede che, quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, le concentrazioni plasmatiche di repaglinide siano maggiori a causa dell'inibizione aggiuntiva del OATP1B da parte della ciclosporina. L'uso concomitante non è raccomandato [#] .
gliburide	Interazione non studiata. Previsto: ↑ gliburide (Inibizione di OATP1B1/3, inibizione di CYP3A, induzione di CYP2C9)	Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di gliburide. Si raccomanda un monitoraggio frequente delle concentrazioni di glucosio le prime 2 settimane dopo l'inizio o la fine del trattamento con letermovir, e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir. Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, si rimanda anche alle informazioni sulla prescrizione di gliburide per specifiche raccomandazioni sul dosaggio.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Medicinali antiepilettici (vedere anche testo generale)		
carbamazepina, fenobarbital	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Carbamazepina o fenobarbital possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e carbamazepina o fenobarbital non è raccomandata.
fenitoina	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT) ↓ fenitoina (Induzione di CYP2C9/19)	Fenitoina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di fenitoina. La co-somministrazione di PREVYMIS e fenitoina non è raccomandata.
Anticoagulanti orali		
warfarin	Interazione non studiata. Previsto: ↓ warfarin (Induzione di CYP2C9)	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di warfarin. Quando warfarin viene co-somministrato con PREVYMIS deve essere eseguito un monitoraggio frequente del rapporto internazionale normalizzato (INR) [#] . Si raccomanda un monitoraggio le prime 2 settimane dopo l'inizio o la fine del trattamento con letermovir, e anche se si modifica la via di somministrazione di letermovir o l'immunosoppressore.
dabigatran	Interazione non studiata. Previsto: ↓ dabigatran (Induzione della P-gp intestinale)	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di dabigatran e può diminuire l'efficacia di dabigatran. L'uso concomitante con dabigatran deve essere evitato a causa del rischio di riduzione dell'efficacia di dabigatran. Quando PREVYMIS viene co-somministrato con ciclosporina, l'uso di dabigatran è controindicato.

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
Sedativi		
<p>midazolam (1 mg in dose singola per via endovenosa)/ letermovir (240 mg una volta al giorno PO)</p> <p>midazolam (2 mg in dose singola PO)/ letermovir (240 mg una volta al giorno PO)</p>	<p>↑ midazolam per via endovenosa: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>PO: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92)</p> <p>(Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Durante la somministrazione di PREVYMIS in concomitanza con midazolam si deve effettuare un attento monitoraggio clinico per depressione respiratoria e/o per sedazione prolungata. Si deve prendere in considerazione un adattamento della dose di midazolam[#]. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam può essere maggiore quando midazolam per via orale viene somministrato con letermovir alla dose clinica rispetto alla dose studiata.</p>
Agonisti oppioidi		
<p>Esempi: alfentanil, fentanil</p>	<p>Interazione non studiata. Previsto: ↑ oppioidi metabolizzati dal CYP3A</p> <p>(Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Durante la co-somministrazione si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse correlate a questi medicinali. Può essere necessario un adattamento della dose degli oppioidi metabolizzati dal CYP3A[#] (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda un monitoraggio se si modifica la via di somministrazione. Quando PREVYMIS è co-somministrato con ciclosporina, l'entità dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche degli oppioidi metabolizzati dal CYP3A può essere maggiore. Si deve effettuare un attento monitoraggio clinico per depressione respiratoria e/o per sedazione prolungata durante la co-somministrazione di PREVYMIS in associazione a ciclosporina e alfentanil o fentanil. Si rimanda alle rispettive informazioni sulla prescrizione (vedere paragrafo 4.4).</p>
Medicinali antiaritmici		
<p>amiodarone</p>	<p>Interazione non studiata. Previsto: ↑ amiodarone</p> <p>(principalmente inibizione di CYP3A e inibizione o induzione di CYP2C8)</p>	<p>Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di amiodarone.</p> <p>Durante la co-somministrazione si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse correlate ad amiodarone. Quando amiodarone viene co-somministrato con PREVYMIS deve essere eseguito regolarmente un monitoraggio delle concentrazioni di amiodarone[#].</p>

Medicinale concomitante	Effetto sulla concentrazione[†] Rapporto delle medie (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max} (probabile meccanismo d'azione)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con PREVYMIS
chinidina	Interazione non studiata. Previsto: ↑ chinidina (Inibizione di CYP3A)	Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di chinidina. Si deve effettuare un attento monitoraggio clinico durante la somministrazione di PREVYMIS con chinidina. Si rimanda alle rispettive informazioni sulla prescrizione [#] .
Medicinali cardiovascolari		
digossina [‡] (0,5 mg in dose singola)/ letermovir (240 mg due volte al giorno)	↔ digossina AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (Induzione della P-gp)	Non è necessario alcun adattamento della dose.
Inibitori della pompa protonica		
omeprazolo	Interazione non studiata. Previsto: ↓ omeprazolo (Induzione di CYP2C19) Interazione non studiata. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP2C19. Possono essere necessari un monitoraggio clinico e un adattamento della dose.
pantoprazolo	Interazione non studiata. Previsto: ↓ pantoprazolo (probabilmente dovuto all'induzione di CYP2C19) Interazione non studiata. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP2C19. Possono essere necessari un monitoraggio clinico e un adattamento della dose.
Agenti promotori dello stato di veglia		
modafinil	Interazione non studiata. Previsto: ↓ letermovir (Induzione della P-gp/UGT)	Modafinil può ridurre le concentrazioni plasmatiche di letermovir. La co-somministrazione di PREVYMIS e modafinil non è raccomandata.
<p>*Questa tabella non include tutti i dati. [†] ↓=diminuzione, ↑=aumento ↔=nessuna variazione clinicamente rilevante [‡] Studio di interazione unidirezionale per la valutazione dell'effetto di letermovir sul medicinale concomitante. [§] Questi dati sono l'effetto di rifampicina su letermovir 24 ore dopo la dose finale di rifampicina. [#] Fare riferimento alle rispettive informazioni sulla prescrizione.</p>		

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di letermovir in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

PREVYMIS non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se letermovir sia escreto nel latte materno.

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sull'animale hanno dimostrato l'escrezione di letermovir nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con PREVYMIS deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nei ratti non è stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità femminile. Tossicità testicolare irreversibile e compromissione della fertilità sono state osservate nei maschi di ratto, ma non nei maschi di topo o scimmia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PREVYMIS può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante il trattamento con PREVYMIS sono stati riportati affaticamento e vertigini in alcuni pazienti. Ciò può influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione della sicurezza di PREVYMIS è stata basata su 3 studi clinici di fase 3.

HSCT

Nello studio P001, a 565 riceventi HSCT è stato somministrato PREVYMIS o placebo fino alla settimana 14 post trapianto e sono stati seguiti per la sicurezza fino alla settimana 24 post trapianto (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse riportate più comunemente, che si sono manifestate in almeno l'1% dei soggetti nel gruppo PREVYMIS e con frequenza maggiore rispetto al placebo, sono state: nausea (7,2%), diarrea (2,4%) e vomito (1,9%). Le reazioni avverse riportate più frequentemente che hanno condotto all'interruzione di PREVYMIS sono state nausea (1,6%), vomito (0,8%) e dolore addominale (0,5%).

Nello studio P040, a 218 riceventi HSCT è stato somministrato PREVYMIS o placebo dalla settimana 14 (circa 100 giorni) fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post HSCT e sono stati seguiti per la sicurezza fino alla settimana 48 post HSCT (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse riportate erano coerenti con il profilo di sicurezza di PREVYMIS caratterizzato nello studio P001.

Trapianto di rene

Nello studio P002, a 292 riceventi trapianto di rene è stato somministrato PREVYMIS fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post trapianto (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Nei pazienti che assumevano PREVYMIS negli studi clinici sono state identificate le reazioni avverse indicate di seguito. Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) o molto raro ($< 1/10\ 000$).

Tabella 2: Reazioni avverse identificate con PREVYMIS

Frequenza	Reazioni avverse
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Non comune	diminuzione dell'appetito
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Non comune	disgeusia, cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	vertigini
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	nausea, diarrea, vomito
Non comune	dolore addominale
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Non comune	aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune	spasmi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Non comune	aumento della creatinina ematica
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Non comune	affaticamento, edema periferico

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c'è alcuna esperienza con il sovradosaggio di PREVYMIS nell'uomo. Nel corso di studi clinici di fase 1, 86 soggetti sani hanno ricevuto dosi di PREVYMIS variabili nell'intervallo da 720 mg/die a 1 440 mg/die per un periodo massimo di 14 giorni. Il profilo delle reazioni avverse era simile a quello della dose clinica di 480 mg/die. Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di PREVYMIS. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per reazioni avverse e di iniziare l'appropriato trattamento sintomatico.

Non è noto se la dialisi produca una rimozione significativa di PREVYMIS dalla circolazione sistemica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AX18

Meccanismo d'azione

Letermovir inibisce il complesso terminasi del DNA del CMV, che è necessario per il clivaggio e impacchettamento del DNA della progenie virale. Letermovir influenza la formazione di unità genomiche di lunghezza adeguata e interferisce con la maturazione del virione.

Attività antivirale

Il valore mediano della concentrazione efficace (EC_{50}) di letermovir nei confronti di una raccolta di isolati clinici di CMV, in un modello di coltura cellulare dell'infezione, corrispondeva a 2,1 nM (intervallo=da 0,7 nM a 6,1 nM; n=74).

Resistenza virale

In coltura cellulare

I geni UL51, UL56 e UL89 del CMV codificano le subunità della terminasi del DNA virale del CMV. In coltura cellulare sono stati confermati CMV mutanti con ridotta sensibilità a letermovir. I valori della EC_{50} dei mutanti ricombinanti del CMV che esprimono le sostituzioni mappate in pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) e pUL89 (N320H, D344E) erano da 1,6 a < 10 volte superiori a quelli relativi al virus wild-type di riferimento; è improbabile che tali sostituzioni siano clinicamente rilevanti. I valori della EC_{50} dei mutanti ricombinanti del CMV che esprimono in pUL51 la sostituzione A95V o in pUL56 le sostituzioni N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S e R369T erano da 10 a 9 300 volte superiori a quelli relativi al virus wild-type di riferimento; alcune di queste sostituzioni sono state osservate in pazienti che hanno manifestato fallimento della profilassi negli studi clinici (vedere sotto).

Negli studi clinici

In uno studio di fase 2b per la valutazione di dosi di letermovir da 60, 120 o 240 mg/die o placebo per un periodo massimo di 84 giorni in 131 riceventi HSCT, è stata eseguita l'analisi della sequenza del DNA di una regione selezionata del gene UL56 (amminoacidi da 231 a 369) su campioni ottenuti da 12 soggetti trattati con letermovir, che avevano manifestato insuccesso della profilassi e per i quali erano disponibili campioni per l'analisi. In un soggetto (che riceveva la dose di 60 mg/die) era presente una variante genotipica (GV) resistente a letermovir (V236M).

In uno studio di fase 3 (P001), è stata eseguita l'analisi della sequenza del DNA di intere regioni codificanti dei geni UL56 e UL89 su campioni ottenuti da 40 soggetti trattati con letermovir nella popolazione di pazienti randomizzati che aveva ricevuto almeno una dose del trattamento assegnato (popolazione FAS), che avevano manifestato insuccesso della profilassi e per i quali erano disponibili campioni per l'analisi. In due soggetti sono state rilevate GV resistenti a letermovir, entrambe con sostituzioni mappate in pUL56. In un soggetto era presente la sostituzione V236M e nell'altro soggetto era presente la sostituzione E237G. In un ulteriore soggetto, in cui il DNA del CMV era rilevabile al basale (e quindi non compreso nella popolazione FAS) erano presenti in pUL56 le sostituzioni C325W e R369T, rilevate dopo l'interruzione di letermovir.

In uno studio di fase 3 (P040), è stata eseguita l'analisi della sequenza del DNA di intere regioni codificanti dei geni UL51, UL56 e UL89 su campioni ottenuti da 32 soggetti (indipendentemente dal gruppo di trattamento) che avevano manifestato insuccesso della profilassi o che avevano interrotto

precocemente il trattamento con viremia da CMV. Non sono state rilevate sostituzioni associate a resistenza a letermovir al di sopra del limite del 5% del test validato.

In uno studio di fase 3 (P002), è stata eseguita l'analisi della sequenza del DNA di intere regioni codificanti dei geni UL51, UL56 e UL89 su campioni ottenuti da 52 soggetti trattati con letermovir che avevano manifestato malattia da CMV o che avevano interrotto precocemente il trattamento con viremia da CMV. Non sono state rilevate sostituzioni associate a resistenza a letermovir al di sopra del limite del 5% del test validato.

Resistenza crociata

È improbabile che si manifesti resistenza crociata con medicinali che possiedono un meccanismo d'azione differente. Letermovir è completamente attivo nei confronti di popolazioni virali con sostituzioni che conferiscono resistenza agli inibitori della DNA polimerasi del CMV (ganciclovir, cidofovir e foscarnet). Un gruppo di ceppi di CMV ricombinante con sostituzioni che conferiscono resistenza a letermovir era completamente sensibile a cidofovir, foscarnet e ganciclovir, ad eccezione di un ceppo ricombinante con la sostituzione E237G in pUL56 che conferisce una riduzione di 2,1 volte della sensibilità a ganciclovir rispetto al wild-type.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, monodose, controllato con placebo e con controllo attivo (400 mg di moxifloxacina orale) con 4 periodi di crossover, è stato valutato l'effetto di letermovir sull'intervallo QTc in 38 soggetti sani, con dosi fino a 960 mg somministrate per via endovenosa. Alla dose di 960 mg per via endovenosa, letermovir non prolunga il QTc in alcuna misura clinicamente rilevante, con concentrazioni plasmatiche circa 2 volte superiori rispetto alla dose di 480 mg per via endovenosa.

Efficacia e sicurezza clinica

Adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

P001: Profilassi fino alla settimana 14 (circa 100 giorni) post HSCT

Al fine di valutare la profilassi con letermovir come strategia di prevenzione dell'infezione o della malattia da CMV, l'efficacia di letermovir è stata valutata in uno studio di fase 3 multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (P001) in adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] HSCT allogenico. I soggetti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere letermovir a una dose di 480 mg una volta al giorno, aggiustata a 240 mg quando co-somministrato con ciclosporina, oppure placebo. La randomizzazione è stata stratificata per centro di sperimentazione e per rischio (alto vs. basso) di riattivazione del CMV al momento dell'ingresso nello studio. La terapia con letermovir è stata iniziata dopo HSCT (giorno 0-28 post HSCT) e continuata fino alla settimana 14 post HSCT. Letermovir è stato somministrato per via orale o per via endovenosa; la dose di letermovir era la stessa indipendentemente dalla via di somministrazione. I soggetti sono stati monitorati fino alla settimana 24 post HSCT per l'endpoint primario di efficacia e il follow-up è proseguito fino alla settimana 48 post HSCT.

I soggetti sono stati monitorati settimanalmente per il DNA del CMV, fino alla settimana 14 post HSCT e poi ogni due settimane fino alla settimana 24 post HSCT, con l'inizio della terapia pre-emptive standard per il CMV se la DNAemia da CMV era considerata clinicamente significativa. I soggetti hanno proseguito il follow-up fino alla settimana 48 post HSCT.

Dei 565 soggetti trattati, 373 hanno ricevuto letermovir (di cui 99 hanno ricevuto almeno una dose per via endovenosa) e 192 hanno ricevuto il placebo (di cui 48 hanno ricevuto almeno una dose per via endovenosa). Il tempo mediano dell'inizio del trattamento con letermovir corrispondeva a 9 giorni dopo il trapianto. Nel trentasette per cento (37%) dei soggetti il trapianto ha attecchito al basale. L'età mediana era pari a 54 anni (intervallo: 18-78 anni); 56 (15,0%) soggetti erano di età pari o superiore a 65 anni; il 58% dei soggetti era di sesso maschile; l'82% era di etnia bianca, il 10% di etnia asiatica, il 2% di etnia nera o africana e il 7% di etnia ispanica o latina. Al basale, il 50% dei soggetti ha ricevuto

un regime mieloablativo, il 52% assumeva ciclosporina e il 42% assumeva tacrolimus. Le motivazioni principali del trapianto più comuni erano la leucemia mieloide acuta (38%), la sindrome mieloblastica (15%) e il linfoma (13%). Il dodici per cento (12%) dei soggetti era positivo per DNA del CMV al basale.

Al basale, il 31% dei soggetti era ad alto rischio di riattivazione, come definito da uno o più dei seguenti criteri: antigene leucocitario umano (*Human Leucocyte Antigen*, HLA) da donatore consanguineo (fratello) con almeno un mismatch in uno dei seguenti tre loci del gene HLA: HLA-A, -B o -DR, donatore aploidentico; donatore non consanguineo con almeno un mismatch in uno dei seguenti quattro loci del gene HLA: HLA-A, -B, -C e -DRB1; impiego di sangue del cordone ombelicale come fonte di cellule staminali; impiego di innesti *ex vivo* con deplezione di cellule T; malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) di grado 2 o superiore che richiede la somministrazione di corticosteroidi sistemici.

Endpoint primario di efficacia

L'endpoint primario di efficacia di infezione da CMV clinicamente significativa nello studio P001 era definito da un'incidenza di DNAemia da CMV che richiedesse una terapia pre-emptiva (PET) anti-CMV o il verificarsi di una malattia da CMV con localizzazione d'organo. È stato utilizzato l'approccio non completamento=insuccesso (NC=I), secondo il quale i soggetti che interrompevano lo studio prima della settimana 24 post HSCT o che non presentavano un esito alla settimana 24 post HSCT sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

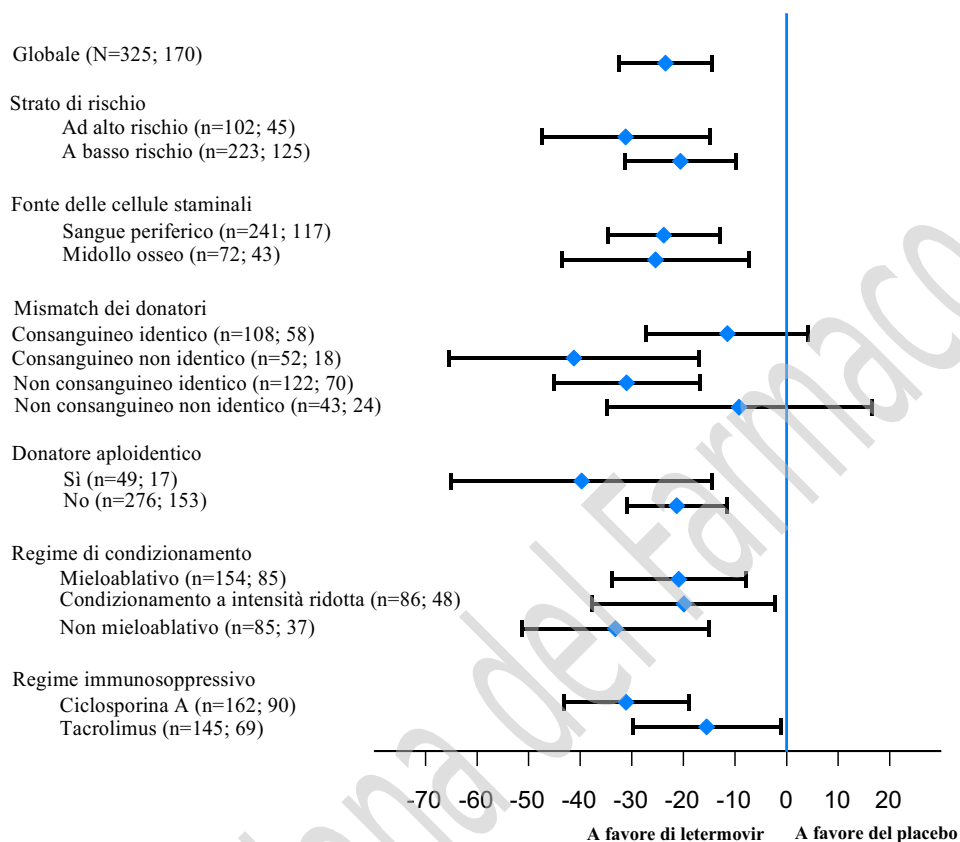
Nell'analisi dell'endpoint primario, letermovir ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo, come mostrato nella Tabella 3. La differenza tra i trattamenti stimata del -23,5% era statisticamente significativa (valore p unilaterale < 0,0001).

Tabella 3: P001: Risultati di efficacia nei riceventi HSCT (approccio NC=I, popolazione FAS)

Parametro	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Endpoint primario di efficacia (Percentuale di soggetti in cui si è verificato insuccesso della profilassi entro la settimana 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivi dell'insuccesso [†]		
Infezione da CMV clinicamente significativa	57 (17,5)	71 (41,8)
DNAemia da CMV che richiedeva la PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Malattia da CMV con localizzazione d'organo	5 (1,5)	3 (1,8)
Interruzione dello studio	56 (17,2)	27 (15,9)
Assenza di esito	9 (2,8)	5 (2,9)
Differenza tra i trattamenti rettificata per strato (letermovir-placebo) [§]		
Differenza (IC 95%)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
valore p	< 0,0001	
[†] Le categorie di insuccesso sono reciprocamente esclusive e basate sulla gerarchia delle categorie nell'ordine elencato. [§] Gli IC al 95% e il valore p per le differenze tra i trattamenti nella percentuale di risposta sono stati calcolati usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati, con la differenza ponderata mediante la media armonica della dimensione del campione per braccio per ogni strato (alto o basso rischio). Per dichiarare la significatività statistica è stato utilizzato un valore p unilaterale ≤ 0,0249. FAS=Full analysis set (serie completa di analisi); la popolazione FAS include soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del medicinale in studio ed esclude soggetti con DNA del CMV rilevabile al basale. Approccio per la gestione di valori mancanti: approccio non completamento=insuccesso (NC=I). Con l'approccio NC=I, l'insuccesso è stato determinato da tutti i soggetti con un'infezione da CMV clinicamente significativa o che hanno interrotto prematuramente lo studio, o che non hanno presentato un esito nel corso della finestra temporale per la visita della settimana 24 post trapianto. N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento. n (%)=numero (percentuale) di soggetti in ciascuna sottocategoria. Nota: la percentuale dei soggetti con DNA del CMV rilevabile al giorno 1 che ha sviluppato infezione da CMV clinicamente significativa alla settimana 24 post HSCT nel gruppo letermovir è stata del 64,6% (31/48) rispetto al 90,9% (20/22) nel gruppo placebo. La differenza stimata (IC 95% per la differenza) è stata -26,1% (-45,9%; -6,3%), con un valore p nominale unilaterale <0,0048.		

I fattori associati alla DNAemia da CMV dopo la settimana 14 post HSCT tra i soggetti trattati con letermovir includevano l'alto rischio di riattivazione del CMV al basale, GVHD, l'uso di corticosteroidi e lo stato sierologico del donatore negativo per CMV.

Figura 2: P001: diagramma di Forest della percentuale di soggetti che iniziavano la PET anti-CMV o con malattia da CMV con localizzazione d'organo fino alla settimana 24 post HSCT per sottogruppi selezionati (approccio NC=I, popolazione FAS)



Differenza letermovir - placebo (%) e IC 95%

NC=I, non completamente=insuccesso. Con l'approccio non completamente=insuccesso (NC=I), i soggetti che interrompevano lo studio prima della settimana 24 post trapianto o che non presentavano un esito alla settimana 24 post trapianto sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

P040: Profilassi dalla settimana 14 (circa 100 giorni) fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post HSCT

L'efficacia dell'estensione della profilassi con letermovir dalla settimana 14 (circa 100 giorni) fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post HSCT in pazienti a rischio di infezione e malattia da CMV tardive è stata valutata in uno studio di fase 3 (P040) multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo in adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] HSCT allogenico. I soggetti idonei che avevano completato la profilassi con letermovir fino a circa 100 giorni post HSCT sono stati randomizzati (2:1) a ricevere letermovir o placebo dalla settimana 14 fino alla settimana 28 post HSCT. I soggetti sono stati monitorati fino alla settimana 28 post HSCT per l'endpoint primario di efficacia con follow-up continuo dopo la sospensione del trattamento fino alla settimana 48 post HSCT.

Dei 218 soggetti trattati, 144 soggetti hanno ricevuto letermovir e 74 hanno ricevuto il placebo. L'età mediana era pari a 55 anni (intervallo: da 20 a 74 anni); il 62% dei soggetti era di sesso maschile; il 79% era di etnia bianca; l'11% di etnia asiatica; il 2% di etnia nera e il 10% era di etnia ispanica o latina. Le motivazioni del trapianto più comuni erano la leucemia mieloide acuta (42%), la leucemia linfocitica acuta (15%) e la sindrome mielodisplastica (11%).

All'ingresso nello studio, tutti i soggetti presentavano fattori di rischio per infezione e malattia da CMV tardive, con il 64% che presentava due o più fattori di rischio. I fattori di rischio comprendevano: HLA da donatore consanguineo (fratello) con almeno un mismatch in uno dei

seguenti tre loci del gene HLA: HLA-A, -B o -DR; donatore aploidentico; donatore non consanguineo con almeno un mismatch in uno dei seguenti quattro loci del gene HLA: HLA-A, -B, -C e -DRB1; impiego di sangue del cordone ombelicale come fonte di cellule staminali; impiego di innesti *ex vivo* con deplezione di cellule T; trattamento con globulina anti-timociti; trattamento con alemtuzumab; impiego di prednisone sistemico (o equivalente) alla dose di ≥ 1 mg/kg di peso corporeo al giorno.

Endpoint primario di efficacia

L'endpoint primario di efficacia dello studio P040 era l'incidenza dell'infezione da CMV clinicamente significativa fino alla settimana 28 post HSCT. L'infezione da CMV clinicamente significativa è stata definita come l'insorgenza di malattia da CMV con localizzazione d'organo o l'inizio della PET anti-CMV sulla base della viremia da CMV documentata e della condizione clinica del soggetto. È stato utilizzato l'approccio *Observed Failure* (OF), secondo il quale i soggetti che avevano sviluppato un'infezione da CMV clinicamente significativa o avevano interrotto prematuramente lo studio con viremia sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

Nell'analisi dell'endpoint primario, letermovir ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo, come mostrato nella Tabella 4. La differenza tra i trattamenti stimata del -16,1% era statisticamente significativa (valore p unilaterale=0,0005). L'efficacia è stata costantemente a favore di letermovir nei sottogruppi in base alle caratteristiche dei soggetti (età, sesso, etnia) e ai fattori di rischio per infezione e malattia da CMV tardive.

Tabella 4: P040: Risultati di efficacia nei riceventi HSCT a rischio di infezione e malattia da CMV tardive (approccio OF, popolazione FAS)

Parametro	Letermovir (circa 200 giorni di letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (circa 100 giorni di letermovir) (N=74) n (%)
Insuccessi*	4 (2,8)	14 (18,9)
Infezione da CMV clinicamente significativa fino alla settimana 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Inizio della PET sulla base della viremia da CMV documentata	1 (0,7)	11 (14,9)
Malattia da CMV con localizzazione d'organo	1 (0,7)	2 (2,7)
Interruzione dello studio con viremia da CMV prima della settimana 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Differenza tra i trattamenti rettificata per strato (letermovir (circa 200 giorni di letermovir)-Placebo (circa 100 giorni di letermovir))[‡]		
Differenza (IC 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
valore p	0,0005	
<p>*Le categorie di insuccesso sono reciprocamente esclusive e basate sulla gerarchia delle categorie nell'ordine elencato.</p> <p>[†]L'infezione da CMV clinicamente significativa è stata definita come malattia da CMV con localizzazione d'organo (accertata o probabile) o l'inizio della PET sulla base della viremia da CMV documentata e della condizione clinica del soggetto.</p> <p>[‡]Gli IC al 95% e il valore p per le differenze tra i trattamenti nella percentuale di risposta sono stati calcolati usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati, con la differenza ponderata mediante la media armonica della dimensione del campione per braccio per ogni strato (donatore aploidentico sì o no). Per dichiarare la significatività statistica è stato utilizzato un valore p unilaterale $\leq 0,0249$.</p>		

Approccio per la gestione di valori mancanti: approccio *Observed Failure* (OF). Con l'approccio OF, l'insuccesso è stato determinato da tutti i soggetti che hanno sviluppato un'infezione da CMV clinicamente significativa o che hanno interrotto prematuramente lo studio con viremia da CMV dalla settimana 14 (circa 100 giorni) fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post HSCT.

N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento.

n (%)=numero (percentuale) di soggetti in ciascuna sottocategoria.

P002: Adulto sieronegativo per CMV sottoposto a un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per CMV [D+/R-]

Per valutare la profilassi con letermovir come strategia preventiva per la malattia da CMV nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, l'efficacia di letermovir è stata valutata in uno studio di non inferiorità di fase 3 (P002) multicentrico, in doppio cieco, controllato con comparatore attivo in adulti ad alto rischio [D+/R-] sottoposti a trapianto di rene. I soggetti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere letermovir o valganciclovir. Letermovir è stato somministrato in concomitanza con aciclovir.

Valganciclovir è stato somministrato in concomitanza con placebo ad aciclovir. La randomizzazione è stata stratificata in base all'uso o non uso di un'immunoterapia antilinfocitaria altamente citolitica durante l'induzione. Il trattamento con letermovir o valganciclovir è iniziato tra il giorno 0 e il giorno 7 post trapianto di rene ed è stato proseguito fino alla settimana 28 (circa 200 giorni) post trapianto. I soggetti sono stati monitorati fino alla settimana 52 post trapianto.

Dei 589 soggetti trattati, 292 soggetti hanno ricevuto letermovir e 297 hanno ricevuto valganciclovir. L'età mediana era pari a 51 anni (intervallo: da 18 a 82 anni); il 72% dei soggetti era di sesso maschile; l'84% era di etnia bianca; il 2% di etnia asiatica; il 9% di etnia nera; il 17% era di etnia ispanica o latina e il 60% aveva ricevuto un rene da un donatore deceduto. Le motivazioni principali del trapianto più comuni erano la malattia cistica del rene congenita (17%), l'ipertensione (16%) e il/la diabete/nefropatia diabetica (14%).

Endpoint primario di efficacia

L'endpoint primario di efficacia dello studio P002 era l'incidenza della malattia da CMV (malattia da CMV con localizzazione d'organo o sindrome da CMV, confermata da un comitato di valutazione indipendente) fino alla settimana 52 post trapianto. È stato utilizzato l'approccio OF, secondo il quale i soggetti che avevano interrotto prematuramente lo studio per qualsiasi motivo o per i quali non vi erano dati al *timepoint* non sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

Nell'analisi dell'endpoint primario, letermovir ha dimostrato una non inferiorità rispetto a valganciclovir, come mostrato nella Tabella 5.

Tabella 5: P002: Risultati di efficacia nei riceventi trapianto di rene (approccio OF, popolazione FAS)

Parametro	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Malattia da CMV* fino alla settimana 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Differenza tra i trattamenti rettificata per strato (letermovir-valganciclovir)† Differenza (IC 95%)	-1,4 (-6,5; 3,8)‡	

*I casi di malattia da CMV sono stati confermati da un comitato di valutazione indipendente.

†Gli IC al 95% per le differenze tra i trattamenti nella percentuale di risposta sono stati calcolati usando il metodo di Mantel-Haenszel rettificato per strati, con la differenza ponderata mediante la media armonica della dimensione del campione per braccio per ogni strato (uso/non uso di un'immunoterapia antilinfocitaria altamente citolitica durante l'induzione).

‡Sulla base di un margine di non inferiorità del 10%, letermovir è non inferiore a valganciclovir. Approccio per la gestione di valori mancanti: approccio *Observed Failure* (OF). Con l'approccio OF, i partecipanti che avevano interrotto prematuramente lo studio per qualsiasi motivo non sono stati considerati come insuccessi terapeutici.

Nota: Ai soggetti randomizzati nel gruppo letermovir è stato somministrato aciclovir per la profilassi del virus herpes simplex (*herpes simplex virus*, HSV) e del virus varicella zoster (*varicella zoster virus*, VZV). Ai soggetti randomizzati nel gruppo valganciclovir è stato somministrato placebo ad aciclovir.

N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento.

n (%)=numero (percentuale) di soggetti in ciascuna sottocategoria.

L'efficacia è risultata comparabile in tutti i sottogruppi, compresi sesso, età, etnia, regione e uso/non uso di un'immunoterapia antilinfocitaria altamente citolitica durante l'induzione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con PREVYMIS in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la profilassi dell'infezione da citomegalovirus (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, la farmacocinetica di letermovir è stata caratterizzata in seguito alla somministrazione per via orale e per via endovenosa. L'esposizione a letermovir è aumentata in misura superiore a quella proporzionale alla dose con entrambe le somministrazioni orale e endovenosa. È probabile che il meccanismo sia la saturazione/autoinibizione di OATP1B1/3. La farmacocinetica di letermovir è stata anche caratterizzata in seguito alla somministrazione per via orale e per via endovenosa nei riceventi HSCT (Tabella 6) e in seguito alla somministrazione per via orale nei riceventi trapianto di rene (Tabella 7).

Soggetti sani

La media geometrica dei valori AUC e C_{max} allo stato stazionario era pari a 71 500 ng·hr/mL e 13 000 ng/mL, rispettivamente, con letermovir 480 mg assunto per via orale una volta al giorno.

Letermovir ha raggiunto lo stato stazionario in 9-10 giorni, con un tasso di accumulo di 1,2 per l'AUC e di 1,0 per la C_{max} .

Riceventi HSCT

L'AUC di letermovir è stata stimata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione usando i dati dello studio di fase 3 P001 (vedere Tabella 6). Le differenze nell'esposizione tra i regimi di trattamento non sono clinicamente rilevanti; l'efficacia è risultata coerente in tutto l'intervallo di esposizioni osservate nello studio P001.

Tabella 6: Valori dell'AUC di letermovir (ng·hr/mL) nei riceventi HSCT

Regime di trattamento	Mediana (intervallo di previsione 90%)*
480 mg per via orale, senza ciclosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg per via endovenosa, senza ciclosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg per via orale, con ciclosporina	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg per via endovenosa, con ciclosporina	70 300 (46 200; 106 000)

* Previsioni a posteriori per la popolazione ottenute dall'analisi farmacocinetica (Pharmacokinetics, PK) di popolazione usando i dati della fase 3

Riceventi trapianto di rene

L'AUC di letermovir è stata stimata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione usando i dati dello studio di fase 3 P002 (vedere Tabella 7). L'efficacia è risultata coerente in tutto l'intervallo di esposizioni osservate nello studio P002.

Tabella 7: Valori dell'AUC di letermovir (ng•hr/mL) nei riceventi trapianto di rene

Regime di trattamento	Mediana (intervallo di previsione 90%)*
480 mg per via orale, senza ciclosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg per via orale, con ciclosporina	57 700 (26 900; 135 000)

*Le mediane e gli intervalli di previsione al 90% si basano su simulazioni che utilizzano il modello di PK di popolazione della fase 3 con variabilità interindividuale.
Nota: la PK di letermovir non è stata studiata dopo la somministrazione per via endovenosa nei riceventi trapianto di rene; tuttavia, l'AUC prevista dopo la somministrazione per via endovenosa è simile al modello dell'AUC prevista dopo la somministrazione per via endovenosa nei riceventi HSCT (Tabella 6).

Assorbimento

Letermovir è stato assorbito rapidamente con un tempo mediano alla concentrazione plasmatica massima (T_{max}) da 1,5 a 3,0 ore e diminuiva con un andamento bifasico. Nei riceventi HSCT, si stima che la biodisponibilità di letermovir sia circa del 35%, con letermovir alla dose di 480 mg per via orale una volta al giorno, somministrato senza ciclosporina. Si stima che la variabilità interindividuale della biodisponibilità sia circa del 37%. Nei riceventi trapianto di rene, si stima che la biodisponibilità di letermovir sia circa del 60%, con letermovir alla dose di 480 mg per via orale una volta al giorno, somministrato senza ciclosporina.

Effetto della ciclosporina

Nei riceventi HSCT, la co-somministrazione di ciclosporina ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di letermovir a causa dell'inibizione del OATP1B. Nei pazienti si stima che la biodisponibilità di letermovir sia circa dell'85%, con letermovir alla dose di 240 mg per via orale una volta al giorno, co-somministrato con ciclosporina.

Se letermovir viene co-somministrato con ciclosporina, la dose raccomandata di letermovir è di 240 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Effetto del cibo

In soggetti sani, la somministrazione orale di una dose singola di letermovir da 480 mg durante un pasto standard ad alto contenuto lipidico e calorico non ha avuto alcun effetto sull'esposizione complessiva (AUC) e ha determinato un aumento dei livelli di picco (C_{max}) di letermovir di circa il 30%. Letermovir può essere somministrato per via orale con o senza cibo, secondo quanto effettuato negli studi clinici (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, in seguito alla somministrazione endovenosa nei riceventi HSCT, si stima che il volume di distribuzione medio allo stato stazionario sia 45,5 L. *In vitro* letermovir è ampiamente legato (98,2%) alle proteine plasmatiche umane, indipendentemente dall'intervallo di concentrazione (da 3 a 100 mg/L) valutato. Una certa saturazione è stata osservata a concentrazioni inferiori. La ripartizione sangue-plasma di letermovir corrisponde a 0,56 ed è indipendente dall'intervallo delle concentrazioni (da 0,1 a 10 mg/L) valutato *in vitro*. Negli studi preclinici sulla distribuzione, letermovir viene distribuito a organi e tessuti, con le concentrazioni più alte osservate nell'apparato gastrointestinale, nei dotti biliari e nel fegato e con concentrazioni basse nell'encefalo.

Biotrasformazione

Nel plasma, la maggior parte dei componenti correlati a letermovir è costituita da precursori immodificati (96,6%). Non sono stati rilevati metaboliti rilevanti nel plasma. Letermovir viene parzialmente eliminato tramite glucuronidazione mediata da UGT1A1/1A3.

Eliminazione

Nei soggetti sani, con la dose di 480 mg per via endovenosa l'emivita terminale media apparente di letermovir è di circa 12 ore. Le principali vie di eliminazione di letermovir sono l'escrezione biliare e la glucuronidazione diretta. Il processo coinvolge i trasportatori del trasporto attivo epatico OATP1B1 e 3, seguito dalla glucuronidazione catalizzata da UGT1A1/3.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, si stima che la CL apparente di letermovir allo stato stazionario in seguito alla somministrazione endovenosa di 480 mg nei riceventi HSCT sia di 4,84 L/h. Si stima che la variabilità interindividuale della CL sia del 24,6%.

Escrezione

Dopo somministrazione per via orale di letermovir radiomarcato, il 93,3% della radioattività è stata riscontrata nelle feci. La maggior parte di letermovir è stata escreta a livello biliare come precursore immodificato, con una quantità minore (6% della dose) sotto forma del metabolita acilglucuronide nelle feci. L'acilglucuronide è instabile nelle feci. L'escrezione urinaria di letermovir è stata trascurabile (< 2% della dose).

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica di grado moderato (Child-Pugh classe B [CP-B], punteggio 7-9) e severo (Child-Pugh classe C [CP-C], punteggio 10-15), l'AUC di letermovir libero è risultata rispettivamente di circa l'81% e 4 volte maggiore rispetto ai soggetti sani. Le variazioni nell'esposizione a letermovir nei soggetti con compromissione epatica moderata non sono clinicamente rilevanti.

Sono previsti aumenti marcati nell'esposizione a letermovir libero nei pazienti con compromissione epatica moderata associata a compromissione renale moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Studio clinico in una popolazione con compromissione renale

Nei soggetti con compromissione renale di grado moderato (eGFR pari a 31,0-56,8 mL/min/1,73m²) e severo (eGFR pari a 11,9-28,1 mL/min/1,73m²), l'AUC di letermovir libero è risultata rispettivamente di circa il 115 e l'81% maggiore rispetto ai soggetti sani. Le variazioni nell'esposizione a letermovir dovute alla compromissione renale da moderata a severa non sono clinicamente rilevanti. I soggetti con ESRD non sono stati studiati.

Post trapianto di rene (P002)

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC di letermovir è risultata rispettivamente di circa il 12%, 27% e 35% più alta nei soggetti con compromissione renale lieve (CrCl maggiore o uguale da 60 a meno di 90 mL/min), moderata (CrCl maggiore o uguale da 30 a meno di 60 mL/min) e severa (CrCl maggiore o uguale da 15 a meno di 30 mL/min), rispetto ai soggetti con CrCl maggiore o uguale a 90 mL/min. Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente rilevanti.

Peso

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione nei soggetti sani, si stima che l'AUC di letermovir sia inferiore del 18,7% nei soggetti con peso corporeo pari a 80-100 kg rispetto a quelli con peso pari a 67 kg. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione nei riceventi trapianto di rene (P002), si stima che l'AUC di letermovir sia inferiore del 26% nei soggetti con peso corporeo

superiore a 80 kg rispetto a quelli con peso inferiore o pari a 80 kg. Queste differenze non sono clinicamente rilevanti.

Etnia

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione nei soggetti sani, si stima che l'AUC di letermovir sia più elevata nella misura del 33,2% nei soggetti di etnia asiatica rispetto a quelli di etnia bianca. Questa variazione non è clinicamente rilevante.

Sesso

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi è alcuna differenza nella farmacocinetica di letermovir nelle donne rispetto agli uomini.

Anziani

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di letermovir. Non è necessario alcun adattamento della dose in base all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

È stata osservata tossicità testicolare irreversibile soltanto nei ratti per esposizioni sistemiche (AUC) ≥ 3 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata per l'uomo (Recommended Human Dose, RHD). Tale tossicità è stata caratterizzata da degenerazione dei tubuli seminali e oligospermia e presenza di detriti cellulari negli epididimi, con riduzione del peso testicolare ed epididimario. Non è emersa tossicità testicolare nei ratti a esposizioni (AUC) simili a quelle dell'uomo alla RHD. Nei topi e nelle scimmie non è stata osservata tossicità testicolare alle dosi più alte studiate, con esposizioni rispettivamente fino a 4 e 2 volte quelle dell'uomo alla RHD. La rilevanza per l'uomo non è nota.

È noto che, quando somministrata per via endovenosa a dosi superiori a 50 mg/kg/die, l'idrossipropilbetadex può causare vacuolizzazione renale nei ratti. È stata osservata vacuolizzazione a livello renale nei ratti a cui è stato somministrato letermovir per via endovenosa in una formulazione contenente 1 500 mg/kg/die dell'eccipiente della ciclodestrina idrossipropilbetadex.

Cancerogenesi

Uno studio di cancerogenesi per via orale della durata di 6 mesi condotto su topi transgenici RasH2 (Tg.RasH2) non ha mostrato evidenza di tumorigenesi rilevante per l'uomo fino alle dosi più elevate testate, 150 mg/kg/die e 300 mg/kg/die rispettivamente nei maschi e nelle femmine.

Mutagenesi

Letermovir non si è dimostrato genotossico in una batteria di test *in vitro* o *in vivo*, tra cui analisi di mutagenesi microbica e aberrazioni cromosomiche nelle cellule ovariche di criceto cinese, e in uno studio del micronucleo murino *in vivo*.

Riproduzione

Fertilità

Negli studi sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale nel ratto, non vi è stato alcun effetto di letermovir sulla fertilità femminile. Nei maschi di ratto, sono state osservate riduzioni della concentrazione di spermatozoi, della loro motilità e della fertilità per esposizioni sistemiche ≥ 3 volte l'AUC nell'uomo alla RHD (vedere Tossicità generale).

Nelle scimmie a cui veniva somministrato letermovir, in base alla valutazione istopatologica, la misurazione della dimensione testicolare, l'analisi ematica ormonale (ormone follicolo-stimolante, inibina B e testosterone) e la valutazione degli spermatozoi (conta spermatica, motilità e morfologia),

non è stata rilevata alcuna evidenza di tossicità testicolare per esposizioni sistemiche pari a circa 2 volte l'AUC nell'uomo alla RHD.

Sviluppo

Nei ratti, è stata osservata una tossicità materna (compresa la diminuzione nel peso corporeo) alla dose di 250 mg/kg/die (circa 11 volte la AUC alla RHD); nella prole sono stati osservati una riduzione del peso fetale con ossificazione ritardata, leggero edema fetale e un aumento dell'incidenza di brevità del cordone ombelicale e di variazioni e malformazioni a livello vertebrale, costale e pelvico. Alla dose di 50 mg/kg/die (circa 2,5 volte l'AUC alla RHD) non è stato osservato alcun effetto sulla madre o sullo sviluppo fetale.

Nei conigli è stata osservata una tossicità materna (tra cui mortalità e aborti) alla dose di 225 mg/kg/die (circa 2 volte la AUC alla RHD); nella prole è stato osservato un aumento dell'incidenza di malformazioni e variazioni a livello vertebrale e costale.

Nello studio sullo sviluppo pre e postnatale, letermovir è stato somministrato per via orale a femmine di ratto gravide. Non è stata osservata alcuna tossicità sullo sviluppo fino alla massima esposizione studiata (2 volte l'AUC alla RHD).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex (ciclodestrina)
Sodio cloruro
Sodio idrossido (E524)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Medicinali incompatibili

PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione è fisicamente incompatibile con amiodarone cloridrato, amfotericina B (liposomiale), aztreonam, cefepime cloridrato, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem cloridrato, filgrastim, gentamicina solfato, levofloxacina, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, micofenolato mofetile cloridrato, ondansetron, palonosetron.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Materiali delle sacche per infusione endovenosa e dei set per infusione incompatibili

PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione è incompatibile con plastificanti in dietilsilftalato (DEHP) e i set di tubi per somministrazione per via endovenosa contenenti poliuretano.

Questo medicinale non deve essere utilizzato con sacche per infusione endovenosa e set per infusione in materiali diversi da quelli indicati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto: 3 anni
Dopo l'apertura: usare immediatamente

Conservazione della soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a 25 °C e per 48 ore a 2-8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, l'utilizzatore sarà responsabile dei tempi di conservazione dopo la prima apertura e delle modalità di conservazione prima dell'uso del prodotto, che normalmente dovrà essere utilizzato nell'arco delle 24 ore e conservato a una temperatura di 2-8 °C, salvo il caso in cui la diluizione sia stata eseguita in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente tipo I (30 mL) con tappo di clorobutile rivestito di fluoro da 20 mm con capsula rimovibile (flip-off) in alluminio contenente 12 mL (tappo verde) o 24 mL (tappo blu scuro) di soluzione.

Confezione: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini di PREVYMIS sono esclusivamente monouso.

Preparazione

Le istruzioni per la preparazione e la somministrazione sono le stesse per entrambe le dosi.

PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso endovenoso.

Prima della diluizione esaminare il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particelle e alterazioni del colore. PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione è una soluzione limpida, incolore e può contenere alcune piccole particelle traslucide o bianche correlate al prodotto. Non utilizzare il flaconcino se la soluzione è opaca, presenta alterazioni del colore o contiene particelle diverse da alcune piccole particelle traslucide o bianche.

Non utilizzare PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione con sacche per endovena e set per infusione contenenti poliuretano o plastificanti in dietilesilftalato (DEHP). I materiali privi di ftalati sono anche privi di DEHP.

Non agitare il flaconcino di PREVYMIS.

Aggiungere il contenuto di un flaconcino monodose (12 mL (dose da 240 mg) o 24 mL (dose da 480 mg)) di PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione a una sacca per endovena preriempita da 250 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) oppure destrosio al 5 % e mescolare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare.

Una volta diluita, la soluzione di PREVYMIS è limpida e presenta un colore variabile da incolore a giallo. Variazioni del colore all'interno di questa gamma non influenzano la qualità del prodotto. Prima della somministrazione, la soluzione diluita deve essere esaminata visivamente per escludere la presenza di particelle e alterazioni del colore. Se la soluzione diluita è opaca, presenta alterazioni del colore o contiene particelle diverse da alcune piccole particelle traslucide o bianche, gettare la

soluzione diluita. Se il contenuto del flaconcino è aggiunto a una sacca per endovena da 250 mL con diluente, i range di concentrazione finali di letermovir saranno pari a 0,9 mg/mL (per la dose da 240 mg) e a 1,8 mg/mL (per la dose da 480 mg).

Somministrazione

Vedere paragrafo 4.2.

La soluzione diluita di PREVYMIS deve essere somministrata attraverso un filtro in linea sterile da 0,2 micron o 0,22 micron in polietersulfone (PES).

Soluzioni endovenose e altri medicinali compatibili

PREVYMIS concentrato per soluzione per infusione è compatibile con soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% e di destrosio al 5%.

PREVYMIS non deve essere co-somministrato tramite la stessa linea (o cannula) endovenosa con altri medicinali e combinazioni di diluenti diversi da quelli elencati di seguito.

Elenco dei medicinali compatibili quando PREVYMIS e i medicinali* sono preparati in sodio cloruro allo 0,9%

- | | |
|---------------------------------------|--------------------|
| • Ampicillina sodica | • Fluconazolo |
| • Ampicillina sodica/Sulbactam sodico | • Insulina umana |
| • Globulina antitumocitaria | • Magnesio solfato |
| • Caspofungina | • Metotrexato |
| • Daptomicina | • Micafungina |
| • Fentanil citrato | |

*Fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione per confermare la compatibilità della contemporanea co-somministrazione.

Elenco dei medicinali compatibili quando PREVYMIS e i medicinali* sono preparati in destrosio al 5%

- | | |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| • Amfotericina B (complesso lipidico) [†] | • Idrocortisone succinato sodico |
| • Anidulafungina | • Morfina solfato |
| • Cefazolina sodica | • Noradrenalina bitartrato |
| • Ceftarolina | • Pantoprazolo sodico |
| • Ceftriaxone sodico | • Potassio cloruro |
| • Doripenem | • Potassio fosfato |
| • Famotidina | • Tacrolimus |
| • Acido folico | • Telavancina |
| • Ganciclovir sodico | • Tigeciclina |

*Fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione per confermare la compatibilità della contemporanea co-somministrazione.

[†]L'amfotericina B (complesso lipidico) è compatibile con PREVYMIS. Tuttavia, l'amfotericina B (liposomiale) è incompatibile (vedere paragrafo 6.2).

Materiali delle sacche per endovena e dei set per infusione compatibili

PREVYMIS è compatibile con i seguenti materiali delle sacche per endovena e dei set per infusione. Non devono essere utilizzati sacche per endovena e set per infusione in qualsiasi materiale non elencato di seguito.

Materiali delle sacche per endovena

Cloruro di polivinile (PVC), etilene vinil acetato (EVA) e poliolefine (polipropilene e polietilene)

Materiali dei set di infusione

PVC, polietilene (PE), polibutadiene (PBD), gomma di silicone (SR), copolimero stirene-butadiene (SBC), copolimero stirene-butadiene-stirene (SBS), polistirene (PS)

Plastificanti

Tris (2-etilesil) trimellitato (TOTM), butilbenzilftalato (BBP)

Cateteri

Poliuretano radiopaco

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 gennaio 2018
Data del rinnovo più recente: 24 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di ottimizzare il livello di sicurezza di sterilità (SAL) del processo di fabbricazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve implementare le misure definite nel Post Approval Change Management Protocol (PACMP) concordato con il CHMP relativamente allo sviluppo, alla validazione e all'introduzione della sterilizzazione terminale.	31 marzo 2025 (PACMP Step 3)

Agenzia Italiana del Farmaco