

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREVYMIS 240 mg filmdrasjerte tablett
PREVYMIS 480 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PREVYMIS 240 mg filmdrasjerte tablett
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg filmdrasjerte tablett
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 480 mg letermovir.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 240 mg filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg laktose (som monohydrat).
Hver 480 mg filmdrasjerte tablett inneholder 6,4 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

PREVYMIS 240 mg filmdrasjerte tablett
Gul, oval tablett med dimensjoner 16,5 mm x 8,5 mm, preget med «591» på den ene siden og MSD-logo på den andre siden.

PREVYMIS 480 mg filmdrasjerte tablett
Rosa, oval, bikonveks tablett med dimensjoner 21,2 mm x 10,3 mm, preget med «595» på den ene siden og MSD-logo på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

PREVYMIS er indisert som profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sykdom hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] i forbindelse med allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

PREVYMIS bør initieres av en lege med erfaring i behandling av pasienter som har hatt en allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Dosering

PREVYMIS er også tilgjengelig som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (240 mg og 480 mg).

PREVYMIS filmdrasjerte tablett og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning kan brukes om hverandre etter legens vurdering og dosejustering er ikke nødvendig.

Den anbefalte dosen av PREVYMIS er én 480 mg tablett en gang daglig.

PREVYMIS bør startes etter HSCT. PREVYMIS kan startes på transplantasjonsdagen og ikke senere enn 28 dager etter transplantasjon. PREVYMIS kan startes før eller etter reetablering av ny hematopoese (engraftment). Profylakse med PREVYMIS bør fortsettes i 100 dager etter transplantasjon.

Sikkerheten og effekten av letermovir ved bruk i mer enn 100 dager har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. Forlenget letermovirprofylakse utover 100 dager etter transplantasjon kan være fordelaktig hos noen pasienter med høy risiko for sen CMV-reakivering (se pkt. 5.1). Bruk av letermovirprofylakse i mer enn 100 dager krever en nøye vurdering av nytte-rikisobalansen.

Dosejustering

Dersom PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, skal doseringen av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.5 og 5.2).

- Dersom ciklosporinbehandlingen igangsettes etter oppstart av PREVYMIS, skal neste dose av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig.
- Dersom ciklosporinbehandlingen stoppes etter oppstart med PREVYMIS, skal neste dose med PREVYMIS økes til 480 mg en gang daglig.
- Dersom doseringen av ciklosporin midlertidig avbrytes pga. høye ciklosporin-nivåer, er det ikke nødvendig med dosejustering av PREVYMIS.

Glemt dose

Informere pasienter om at hvis de glemmer en dose av PREVYMIS, bør de ta den så fort de husker det. Hvis de ikke husker det før det er tid for neste dose, informer dem om å droppe den glemte dosen, og gå tilbake til vanlig doseringsregime. Informer pasienter om at de ikke skal doble neste dose eller ta mer enn forskrevet dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av PREVYMIS er nødvendig basert på alder (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av PREVYMIS er nødvendig ved lett (Child-Pugh klasse A) til moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. PREVYMIS er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Kombinert nedsatt leverfunksjon og nyrefunksjon

PREVYMIS er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon kombinert med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av PREVYMIS er anbefalt til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsanbefaling kan gis for pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) med eller uten dialyse. Effekt og sikkerhet har ikke blitt vist hos pasienter med ESRD.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av PREVYMIS hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tabletten skal svelges hel og kan tas med eller uten mat. Tabletten skal ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med pimozid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med ergotalkaloider (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Når letermovir kombineres med ciklosporin:

Samtidig bruk av dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin eller pitavastatin er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåkning av CMV-DNA

Sikkerheten og effekten av letermovir har blitt fastslått hos pasienter med en negativ CMV-DNA-test i forkant av oppstart av profylakse. CMV-DNA ble overvåket på ukentlig basis inntil uke 14 etter transplantasjon, og deretter annenhver uke inntil uke 24. I tilfeller med klinisk signifikant CMV-DNAemi eller sykdom, ble profylakse med letermovir stoppet og standard forebyggende behandling mot CMV («pre-emptive therapy» [PET]) eller behandling ble startet opp. Hos pasienter der letermovirprofylakse ble startet opp og CMV-DNA-test ved baseline senere ble funnet å være positiv, kunne profylakse fortsettes dersom PET-kriteriene ikke ble oppfylt (se pkt. 5.1).

Risiko for bivirkninger eller redusert terapeutisk effekt som følge av legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av PREVYMIS og visse legemidler kan resultere i kjente eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner, der noen kan føre til:

- mulige klinisk signifikante bivirkninger fra større eksponering for samtidig brukte legemidler eller letermovir.
- signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av samtidig brukte legemidler som kan føre til redusert terapeutisk effekt av disse legemidlene.

Se tabell 1 for hvordan man kan forebygge eller ta hånd om disse kjente eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjonene, inkludert doseringsanbefalinger (se pkt. 4.3 og 4.5).

Legemiddelinteraksjoner

PREVYMIS bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som er CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, fentanyl og kinidin), siden samtidig administrering kan resultere i økning av plasmakonsentrasjonene av CYP3A-substratene. Nøyte overvåkning og/eller dosejustering av samtidig administrerte CYP3A-substrater er anbefalt (se pkt. 4.5).

Økt overvåkning av ciklosporin, takrolimus, sirolimus er vanligvis anbefalt de første to ukene etter å ha startet og avsluttet letermovir (se pkt. 4.5) i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir.

Letermovir er en moderat induser av enzymer og transportører. Induksjon kan medføre reduserte plasmakonsentrasjoner av noen metaboliserte og transporterte legemidler (se pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelovervåkning (TDM) for vorikonazol er derfor anbefalt. Samtidig bruk av dabigatran bør unngås på grunn av risiko for redusert effekt av dabigatran.

Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av legemidler transportert via OATP1B1/3, slik som mange av statinene (se pkt. 4.5 og tabell 1).

Hjelpestoffer

PREVYMIS inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Generell informasjon om forskjeller i eksponering mellom forskjellige behandlingsregimer med letermovir

-Den forventede eksponeringen i plasma av letermovir er forskjellig avhengig av hvilket regime som benyttes (se tabell i pkt. 5.2). Derfor vil de kliniske konsekvensene av legemiddelinteraksjoner for letermovir være avhengig av hvilket letermovir-regime som benyttes og om letermovir kombineres med ciklosporin eller ikke.

-Kombinasjonen av ciklosporin og letermovir kan føre til mer uttalte eller ytterligere effekter på samtidig brukte legemidler sammenlignet med letermovir alene (se tabell 1).

Effekt av andre legemidler på letermovir

Eliminasjonsveiene til letermovir *in vivo* er utskillelse i gallen og glukuronidering. Den relative viktigheten av disse eliminasjonsveiene er ukjent. Begge eliminasjonsveier involverer aktivt opptak i hepatocytter via de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1/3. Etter opptak blir glukuronidering av letermovir mediert av UGT1A1 og 3. Letermovir ser også ut til å være gjenstand for P-gp- og BCRP-mediert effluks i leveren og tarmen (se pkt. 5.2).

Indusere av legemiddelmetaboliserende enzymer eller transportører

Samtidig administrering av PREVYMIS (med eller uten ciklosporin) med sterke og moderate indukere av transportører (f.eks. P-gp) og/eller enzymer (f.eks. UGTer) er ikke anbefalt siden det kan føre til subterapeutisk eksponering av letermovir (se tabell 1).

-Eksempler på sterke indukere er rifampicin, fenytoin, karbamazepin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), rifabutin og fenobarbital.

-Eksempler på moderate indukere er tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz og etravirin.

Samtidig administrering med rifampicin førte initialt til en ikke klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonen av letermovir (på grunn av hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp), etterfulgt av en klinisk relevant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av letermovir (på grunn av induksjon av P-gp/UGT) ved fortsatt samtidig administrering med rifampicin (se tabell 1).

Tilleggs effekter av andre legemidler på letermovir som er relevante når letermovir kombineres med ciklosporin

Hemmere av OATP1B1 eller 3

Samtidig administrering av PREVYMIS med legemidler som er hemmere av OATP1B1/3-transportører kan resultere i økning av plasmakonsentrasjonen av letermovir. Hvis PREVYMIS blir administrert samtidig med ciklosporin (en potent OATP1B1/3-hemmer), er anbefalt dose av PREVYMIS 240 mg en gang daglig (se tabell 1 og pkt. 4.2 og 5.2). Forsiktighet bør utvises dersom andre OATP1B1/3-hemmere blir gitt i tillegg til letermovir kombinert med ciklosporin.

-Eksempler på OATP1B1-hemmere er gemfibrozil, erytromycin, klaritromycin og flere proteasehemmere (atazanavir, simeprevir).

Hemmere av P-gp/BCRP

In vitro-resultater indikerer at letermovir er et substrat for P-gp/BCRP. Endringer i plasmakonsentrasjoner av letermovir på grunn av hemming av P-gp/BCRP med itraconazol er ikke klinisk relevante.

Effekt av letermovir på andre legemidler

Legemidler som hovedsakelig elimineres via metabolisme eller er påvirket av aktiv transport

Letermovir er en generell induser *in vivo* av enzymer og transportører. Med mindre et spesielt enzym eller transportør også hemmes (se under) kan induksjon forventes. Derfor kan letermovir potensielt føre til nedsatt plasmakspenning og mulig redusert effekt av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig elimineres via metabolisme eller via aktiv transport.

Størrelsen av den hemmende effekten er avhengig av administreringsvei til letermovir og om ciklosporin blir gitt samtidig. Full induksjonseffekt kan forventes etter 10-14 dager med behandling med letermovir. Tiden som er nødvendig for å oppnå steady state for et spesifikt påvirket legemiddel vil også påvirke tiden som trengs til full effekt på plasmakonsentrasjonene.

In vitro er letermovir en hemmer av CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 og OAT3 ved relevante konsentrasjoner *in vivo*. *In vivo*-studier som undersøker nettoeffekten på CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 og CYP2C19 er tilgjengelige. Nettoeffekten *in vivo* på de andre nevnte enzymene og transportørene er ukjent. Detaljert informasjon er presentert under.

Det er ukjent om letermovir vil påvirke eksponeringen av piperacillin/tazobaktam, amfotericin B og mikafungin. Den potensielle interaksjonen mellom letermovir og disse legemidlene har ikke blitt undersøkt. Det er en teoretisk risiko for redusert eksponering grunnet induksjon men omfanget av effekten og dermed klinisk relevans er for tiden ukjent.

Legemidler metabolisert via CYP3A

Letermovir er en moderat hemmer av CYP3A *in vivo*. Samtidig administrering av PREVYMIS med midazolam gitt oralt (et CYP3A-substrat), resulterer i 2-3 ganger økte plasmakonsentrasjoner av midazolam. Samtidig administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonene til samtidig administrerte CYP3A-substrater (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

-Eksempler på slike legemidler er visse immunsuppressiva (for eksempel ciklosporin, takrolimus, sirolimus), HMG-CoA-reduktasehemmere og amiodaron (se tabell 1). Pimozid og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Størrelsen av den hemmende effekten til CYP3A er avhengig av administreringsvei for letermovir, og om ciklosporin blir gitt samtidig.

På grunn av tidsavhengig hemming og samtidig induksjon vil muligens netto enzymhemmende effekt ikke nås før etter 10-14 dager. Tiden som trengs for å nå steady state for et spesifikt påvirket legemiddel vil også påvirke tiden som trengs for å oppnå full effekt på plasmakonsentrasjonene. Når behandlingen avsluttes, tar det 10-14 dager før den hemmende effekten forsvinner. Hvis overvåkning foretas, anbefales dette de første 2 ukene etter å ha startet opp med og avsluttet letermovir (se pkt. 4.4) i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir.

Legemidler som transporteres via OATP1B1/3

Letermovir er en hemmer av OATP1B1/3-transportører. Administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant økning av plasmakonsentrasjonene til samtidig administrerte OATP1B1/3-substrater.

-Eksempler på slike legemidler er HMG-CoA-reduktasehemmere, feksofenadin, repaglinid og glyburid (se tabell 1). Når man sammenligner letermovir-regimer administrert uten ciklosporin, er effekten mer uttalt etter intravenøs enn etter oral administrering.

Omfanget av OATP1B1/3-hemming på samtidig administrerte legemidler er sannsynligvis større når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin (en potent OATP1B1/3-hemmer). Dette må tas i betraktning når letermovir-regimet endres under behandling med et OATP1B1/3-substrat.

Legemidler metabolisert via CYP2C9 og/eller CYP2C19

Samtidig administrering av PREVYMIS med vorikonazol (et CYP2C19-substrat) resulterer i signifikant lavere plasmakonsentrasjoner av vorikonazol, noe som indikerer at letermovir er en induser av CYP2C19. CYP2C9 er sannsynligvis også industert. Letermovir kan potensielt redusere eksponeringen av CYP2C9- og/eller CYP2C19-substrater, noe som potensielt resulterer i subterapeutiske nivåer.

-Eksempler på slike legemidler er warfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin og tolbutamid (se tabell 1).

Effekten er forventet å være mindre uttalt for letermovir gitt oralt uten ciklosporin, enn for letermovir gitt intravenøst med eller uten ciklosporin eller letermovir gitt oralt med ciklosporin. Dette må tas i

betraktning når letermovir-regimet endres under behandling med et CYP2C9- eller CYP2C19-substrat. Se også generell informasjon om induksjon over, med hensyn til tidslinjer for interaksjonen.

Legemidler metabolisert via CYP2C8

Letermovir hemmer CYP2C8 *in vitro*, men kan også indukere CYP2C8 basert på dets induksjonspotensial. Nettoeffekten *in vivo* er ukjent.

-Et eksempel på et legemiddel som hovedsakelig elimineres via CYP2C8 er repaglinid (se tabell 1). Samtidig bruk av repaglinid og letermovir med eller uten ciklosporin er ikke anbefalt.

Legemidler som transporteres via P-gp i tarmen

Letermovir er en indukerer av P-gp i tarmen. Administrering av PREVYMIS kan resultere i klinisk relevant nedgang i plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som i stor grad transporteres via P-gp i tarmen, som dabigatran og sofosbuvir.

Legemidler som metaboliseres via CYP2B6, UGT1A1 eller transporteres via BCRP eller OATP2B1

Letermovir er en generell indukerer *in vivo*, men har også vist seg å hemme CYP2B6, UGT1A1, BCRP og OATP2B1 *in vitro*. Nettoeffekten *in vivo* er ukjent. Derfor kan muligens plasmakonsentrasjonene til legemidler som er substrater av disse enzymene eller transportørene øke eller synke når de administreres samtidig med letermovir. Tilleggsovervåkning kan være anbefalt, se preparatomtalen for slike legemidler.

-Eksempler på legemidler som er metabolisert via CYP2B6 er bupropion.

-Eksempler på legemidler som er metabolisert via UGT1A1 er raltegravir og dolutegravir.

-Eksempler på legemidler som transporteres via BCRP er rosuvastatin og sulfasalazin.

-Et eksempel på et legemiddel som transporteres via OATP2B1 er celiprolol.

Legemidler som transporteres via den renale transportøren OAT3

In vitro-data viser at letermovir er en hemmer av OAT3. Derfor kan letermovir muligens være en hemmer av OAT3 *in vivo*. Plasmakonsentrasjoner av legemidler som transporteres via OAT3 kan øke.

-Eksempler på legemidler som transporteres via OAT3 er ciprofloksacin, tenofovir, imipenem og cilastin.

Generell informasjon

Hvis dosejustering av samtidig administrerte legemidler blir gjort på grunn av behandling med PREVYMIS, bør dosene justeres på nytt etter at behandling med PREVYMIS er fullført. En dosejustering kan også være nødvendig når administreringsvei eller immunosuppressivt legemiddel endres.

Tabell 1 viser en liste med etablerte eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner. Legemiddelinteraksjonene som beskrives, er basert på studier utført med PREVYMIS eller er forventede legemiddelinteraksjoner som kan oppstå med PREVYMIS (se pkt. 4.3, 4.4, 5.1 og 5.2).

Tabell 1: Interaksjoner og doseringsanbefalinger med andre legemidler

Merk at tabellen ikke er uttømmende men viser eksempler på klinisk relevante interaksjoner. Se også generell tekst om legemiddelinteraksjoner over.

Om ikke annet er spesifisert, har interaksjonsstudiene blitt utført med letermovir gitt oralt, uten ciklosporin. Merk at interaksjonspotensial og kliniske konsekvenser kan være forskjellige avhengig av om letermovir har blitt gitt oralt eller intravenøst eller om ciklosporin har blitt brukt samtidig. Når administreringsveien endres, eller dersom immunosuppressivt middel endres, bør man igjen sjekke anbefalinger som gjelder samtidig administrering med andre legemidler.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon[†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Antibiotika		
nafcillin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Nafcillin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og nafcillin er ikke anbefalt.
Antifungale midler		
flukonazol (400 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg enkeltdose)	↔ flukonazol 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) Interaksjon ikke studert ved steady state. Forventet: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Ingen dosejustering nødvendig.
Itrakonazol (200 mg en gang daglig oralt)/letermovir (480 mg en gang daglig oralt)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71, 0,81) C _{max} 0,84 (0,76, 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17, 1,51) C _{max} 1,21 (1,05, 1,39)	Ingen dosejustering nødvendig.
posakonazol [‡] (300 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Ingen dosejustering nødvendig.
vorikonazol [‡] (200 mg to ganger daglig)/ letermovir (480 mg daglig)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (induksjon av CYP2C9/19)	Hvis samtidig administrering er nødvendig, er TDM for vorikonazol anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir eller immunosuppressivt legemiddel.
Antimykobakterielle midler		
rifabutin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Rifabutin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og rifabutin er ikke anbefalt.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
rifampicin		
(600 mg oral enkeltdose)/ letermovir (480 mg oral enkeltdose)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp)	Flere doser med rifampicin senker plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og rifampicin er ikke anbefalt.
(600 mg i.v. enkeltdose)/ letermovir (480 mg oral enkeltdose)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp)	
(600 mg én gang daglig oralt)/ letermovir (480 mg én gang daglig oralt)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Sum av hemming av OATP1B1/3 og/eller P-gp og induksjon av P-gp/UGT)	
(600 mg én gang daglig oralt (24 timer etter rifampicin)) [§] / letermovir (480 mg én gang daglig oralt)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (induksjon av P-gp/UGT)	
Antipsykotika		
tioridazin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Tioridazin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og tioridazin er ikke anbefalt.
Endotelinantagonister		
bosentan	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Bosentan kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og bosentan er ikke anbefalt.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon[†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Antivirale midler		
aciklovir [‡] (400 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Ingen dosejustering nødvendig.
valaciklovir	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ valaciklovir	Ingen dosejustering nødvendig.
Plantebaserte midler		
johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Johannesurt kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og johannesurt er kontraindisert.
Hivmidler		
efavirenz	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT) ↑ eller ↓ efavirenz (hemming eller induksjon av CYP2B6)	Efavirenz kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og efavirenz er ikke anbefalt.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Disse antivirale legemidlene kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og disse antivirale legemidlene er ikke anbefalt.
HMG-CoA-reduktasehemmere		
atorvastatin [‡] (20 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (hemming av CYP3A, OATP1B1/3)	Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye. Dosen av atorvastatin bør ikke overskride 20 mg daglig når den gis samtidig med PREVYMIS [#] . Selv om det ikke er studert, forventes omfanget av økningen i plasmakonsentrasjonene til atorvastatin å være større enn for PREVYMIS alene når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin. Når PREVYMIS er administrert samtidig med ciklosporin, er atorvastatin kontraindisert.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehemmere (hemming av CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjoner av disse statinene vesentlig. Samtidig bruk er ikke anbefalt med PREVYMIS alene. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er bruk av disse statinene kontraindisert.
fluvastatin, pravastatin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ HMG-CoA-reduktasehemmere (hemming av OATP1B1/3 og/eller BCRP)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonen av statiner. Når PREVYMIS administreres samtidig med disse statinene, kan det være nødvendig å redusere statindosen [#] . Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin er pravastatin ikke anbefalt, mens for fluvastatin kan det være nødvendig med en dosereduksjon [#] . Statin-assosierte bivirkninger som myopati bør overvåkes nøye.
Immunsuppressiva		
ciklosporin (50 mg enkeltdose)/ letermovir (240 mg daglig)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (hemming av CYP3A)	Hvis PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, bør dosen av PREVYMIS reduseres til 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.2 og 5.1).
ciklosporin (200 mg enkeltdose)/ letermovir (240 mg daglig)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (hemming av OATP1B1/3)	Hyppig måling av konsentrasjonene av ciklosporin i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres og ved seponering av PREVYMIS, og ciklosporindosen justeres tilsvarende [#] .
mykofenolatmofetil (1 g enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	↔ mykofenolsyre 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)	Ingen dosejustering nødvendig.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
sirolimus [‡] (2 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	<p>↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(hemming av CYP3A)</p> <p>Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir</p>	<p>Hyppig overvåkning av konsentrasjonene av sirolimus i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres og ved seponering av PREVYMIS, og sirolimusdosen justeres tilsvarende[#].</p> <p>Hyppig overvåkning av sirolimus-konsentrasjoner er anbefalt ved oppstart eller seponering av ciklosporin når det administreres samtidig med PREVYMIS:</p> <p>Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, se også preparatomtalen for sirolimus for spesifikke doseringsanbefalinger vedrørende bruk av sirolimus sammen med ciklosporin.</p> <p>Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er omfanget av økningen i konsentrasjonene av sirolimus høyere enn ved bruk av PREVYMIS alene.</p>
takrolimus (5 mg enkeltdose)/ letermovir (480 mg daglig)	<p>↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(hemming av CYP3A)</p>	<p>Hyppig overvåkning av konsentrasjonene av takrolimus i fullblod bør utføres under behandling, når administreringsvei for PREVYMIS endres og ved seponering av PREVYMIS, og takrolimusdosen justeres tilsvarende[#].</p>
takrolimus (5 mg enkeltdose)/ letermovir (80 mg to ganger daglig)	<p>↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	
Orale prevensjonsmidler		
etinyløstradiol (EE) 0,03 mg/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) enkeltdose/ letermovir (480 mg daglig)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	<p>Ingen dosejustering nødvendig.</p>
Andre systemisk virkende orale prevensjonssteroider	<p>Risiko for ↓ prevensjonssteroider</p>	<p>Letermovir kan redusere plasmakonsentrasjoner av andre orale prevensjonssteroider og dermed påvirke effekten.</p> <p>For å sikre adekvat preventiv effekt med et oralt prevensjonsmiddel, bør legemidler som inneholder EE og LNG velges.</p>

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Antidiabetika		
repaglinid	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ eller ↓ repaglinid (induksjon av CYP2C8, hemming av CYP2C8 og OATP1B)	Letermovir kan øke eller minke plasmakonsentrasjonene av repaglinid. (Nettoeffekten er ikke kjent.) Samtidig bruk er ikke anbefalt. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, forventes plasmakonsentrasjonene til repaglinid å øke på grunn av ytterligere OATP1B-hemming av ciklosporin. Samtidig bruk er ikke anbefalt [#] .
glyburid	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ glyburid (hemming av OATP1B1/3, hemming av CYP3A, induksjon av CYP2C9)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av glyburid. Hyppig overvåkning av glukosekonsentrasjoner er anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, se også preparatomtalen for glyburid for spesifikke doseringsanbefalinger.
Antiepileptiske legemidler (se også generell tekst)		
karbamazepin, fenobarbital	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Karbamazepin eller fenobarbital kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og karbamazepin eller fenobarbital er ikke anbefalt.
fenytoin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT) ↓ fenytoin (induksjon av CYP2C9/19)	Fenytoin kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonen av fenytoin. Samtidig administrering av PREVYMIS og fenytoin er ikke anbefalt.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Orale antikoagulantia		
warfarin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ warfarin (induksjon av CYP2C9)	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av warfarin. Hyppig overvåkning av Internasjonalt Normalisert Ratio (INR) bør utføres når warfarin administreres samtidig med behandling med PREVYMIS [#] . Overvåkning er anbefalt de første 2 ukene etter oppstart eller avslutning av letermovir, i tillegg til ved endring av administreringsvei for letermovir eller immunsuppressivt middel.
dabigatran	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ dabigatran (hemming av P-gp i tarmen)	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av dabigatran og kan nedsette effekten av dabigatran. Samtidig bruk av dabigatran bør unngås grunnet risiko for redusert effekt av dabigatran Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, er dabigatran kontraindisert.
Sedativa		
midazolam (1 mg enkeltdose i.v.)/ letermovir (240 mg daglig p.o.) midazolam (2 mg enkeltdose p.o.)/ letermovir (240 mg daglig p.o.)	↑ midazolam i.v.: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (hemming av CYP3A)	Nøye klinisk overvåkning av respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon bør utføres ved samtidig administrering av PREVYMIS og midazolam. Dosejustering av midazolam bør overveies [#] . Økningen i plasmakonsentrasjoner for midazolam kan bli større når oral midazolam administreres med letermovir i klinisk dose enn med dosen som ble studert.
Opioidagonister		

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Eksempler: alfentanil, fentanyl	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ opioider som metaboliseres via CYP3A (hemming av CYP3A)	Hyppig overvåkning av bivirkninger relatert til disse legemidlene er anbefalt ved samtidig administrering. Dosejustering av opioider som metaboliseres via CYP3A kan være nødvendig [#] (se pkt. 4.4). Overvåkning er også anbefalt ved endring av administreringsvei. Når PREVYMIS administreres samtidig med ciklosporin, kan omfanget av økningen av plasmakonsentrasjoner av opioider som metaboliseres via CYP3A bli større. Nøye klinisk overvåkning av respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon bør utføres under samtidig administrering av PREVYMIS i kombinasjon med ciklosporin og alfentanil eller fentanyl. Se respektive preparatomtale (se pkt. 4.4).
Antiarytmiske legemidler		
amiodaron	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ amiodaron (primært hemming av CYP3A og hemming eller induksjon av CYP2C8)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av amiodaron. Hyppig overvåkning av bivirkninger relatert til amiodaron er anbefalt ved samtidig administrering. Overvåkning av konsentrasjoner av amiodaron bør utføres regelmessig når amiodaron blir administrert samtidig med PREVYMIS [#] .
kinidin	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↑ kinidin (hemming av CYP3A)	Letermovir kan øke plasmakonsentrasjonene av kinidin. Nøye klinisk overvåkning bør utføres under administrering av PREVYMIS med kinidin. Se respektive preparatomtale [#] .
Kardiovaskulære legemidler		
digoksin [‡] (0,5 mg enkeltdose)/ letermovir (240 mg to ganger daglig)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (induksjon av P-gp)	Ingen dosejustering nødvendig.

Samtidig administrert legemiddel	Effekt på konsentrasjon [†] Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} (mulig virkningsmekanisme)	Anbefalinger for samtidig bruk med PREVYMIS
Protonpumpehemmere		
omeprazol	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ omeprazol (induksjon av CYP2C19) Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av CYP2C19-substrater. Klinisk overvåkning og dosejustering kan være nødvendig.
pantoprazol	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ pantoprazol (sannsynligvis på grunn av induksjon av CYP2C19) Interaksjon ikke studert. Forventet: ↔ letermovir	Letermovir kan senke plasmakonsentrasjonene av CYP2C19-substrater. Klinisk overvåkning og dosejustering kan være nødvendig.
Midler mot søvnighet		
modafinil	Interaksjon ikke studert. Forventet: ↓ letermovir (induksjon av P-gp/UGT)	Modafinil kan senke plasmakonsentrasjonen av letermovir. Samtidig administrering av PREVYMIS og modafinil er ikke anbefalt.
<p>*Denne tabellen er ikke uttømmende. [†] ↓ = minskning, ↑ = økning ↔ = ingen klinisk relevant endring [‡] Enveis interaksjonsstudie som vurderer effekten av letermovir på det samtidig administrerte legemidlet. [§] Disse dataene er effekten av rifampicin på letermovir 24 timer etter siste dose rifampicin. [#] Se respektive preparatomtale.</p>		

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av letermovir hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

PREVYMIS er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om letermovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av letermovir i melk (se pkt. 5.3)

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med PREVYMIS skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det ble ikke påvist noen påvirkning av fertilitet hos hunnrotter. Irreversibel testikkeltoksisitet og svekket fertilitet ble observert hos hannrotter, men ikke hos mus eller aper av hannkjønn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PREVYMIS har sannsynligvis liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet har blitt rapportert hos noen pasienter under behandling med PREVYMIS, noe som kan påvirke pasientens evne til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsevalueringen til PREVYMIS ble basert på en klinisk fase 3-studie (P001) hos HSCT-mottagere som fikk PREVYMIS eller placebo gjennom uke 14 etter transplantasjon, og ble fulgt opp med hensyn på bivirkninger gjennom uke 24 etter transplantasjon (se pkt. 5.1).

De mest vanlig rapporterte bivirkningene som oppsto hos minst 1 % av pasientene i PREVYMIS-gruppen og med hyppighet større enn placebo var: kvalme (7,2 %), diaré (2,4 %) og oppkast (1,9 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering av PREVYMIS var kvalme (1,6 %), oppkast (0,8 %) og magesmerter (0,5 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble identifisert hos personer som brukte PREVYMIS i kliniske studier.

Bivirkningene er listet opp under etter organklassesystem og frekvens. Frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Bivirkninger identifisert med PREVYMIS

Frekvens	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	hypersensitivitet
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Mindre vanlige	nedsatt appetitt
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Mindre vanlige	smaksforstyrrelser, hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Mindre vanlige	svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	kvalme, diaré, oppkast
Mindre vanlige	magesmerter
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Mindre vanlige	økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige	muskelkramper
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>	
Mindre vanlige	økt kreatinin i blod
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Mindre vanlige	fatigue, perifert ødem

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdoser av PREVYMIS hos mennesker. I løpet av kliniske fase 1-studier, mottok 86 friske personer doser fra 720 mg/dag til 1440 mg/dag av PREVYMIS i opptil 14 dager. Bivirkningsprofilen var tilsvarende den for den kliniske dosen på 480 mg/dag. Det er ingen spesifikk antidot for overdose med PREVYMIS. Ved tilfelle av overdose, er det anbefalt at pasienten overvåkes for bivirkninger og hensiktsmessig symptomatisk behandling initieres.

Det er ikke kjent om dialyse vil resultere i signifikant fjerning av PREVYMIS fra systemisk sirkulasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale legemidler, ATC-kode: J05A X18

Virkningsmekanisme

Letermovir hemmer CMV-DNA-terminase-komplekset som er nødvendig for spaltning og pakking av viralt nyreplikert DNA. Letermovir påvirker dannelsen av riktig enhetslengde på genomer og interfererer med virion-modning.

Antiviral aktivitet

Median EC₅₀-verdi for letermovir mot en samling av kliniske CMV-isolater i en cellekulturmodell av infeksjonen var 2,1 nM (variasjon = 0,7 nM til 6,1 nM, n=74).

Viral resistens

I cellekultur

CMV-genene UL51, UL56 og UL89 koder for subenheter av CMV-DNA-terminase. CMV-mutanter med redusert følsomhet for letermovir har blitt bekreftet i cellekultur. EC₅₀ verdier for rekombinante CMV-mutasjoner uttrykker substitusjon som er påvist i pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) og pUL89 (N320H, D344E) var 1,6 til <10 ganger høyere enn de for villtype referansevirus. Det er ikke sannsynlig at disse substitusjonene er klinisk relevante. EC₅₀-verdier for rekombinante CMV-mutasjoner som uttrykker pUL-substitusjonene N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S og R369T var 10 til 9300 ganger høyere enn de for villtype referansevirus. Noen av disse substitusjonene har blitt observert hos pasienter som har opplevd profylaksesvikt i kliniske studier (se under).

I kliniske studier

I en fase 2b-studie ble letermovirdoser på 60, 120 eller 240 mg daglig eller placebo i opptil 84 dager evaluert hos 131 HSCT-mottagere. DNA-sekvensanalyse av et utvalgt område av UL56 (aminosyrer 231 til 369), ble utført på prøver fra 12 letermovir-behandlede personer som opplevde profylaksesvikt der prøver var tilgjengelige for analyse. En pasient (som fikk 60 mg daglig) hadde en letermovir-resistent genotype-variant (GV) (V236M).

I en fase 3-studie (P001) ble DNA-sekvensanalyse av hele kodingsregionene for UL56 og UL89 utført på prøver hentet fra 40 letermovir-behandlede personer i FAS-populasjonen, som opplevde profylaksesvikt og der prøver var tilgjengelige for analyse. Hos to personer ble det påvist letermovir-resistent GV, begge med substitusjoner funnet i pUL56. En person hadde substitusjonen V236M og den andre personen hadde substitusjonen E237G. En annen person som hadde påvisbar CMV DNA ved baseline (og var derfor ikke inkludert i FAS populasjonen), fikk pUL56-substitusjoner, C235W og R369T, påvist etter seponering av letermovir.

Kryssresistens

Kryssresistens er ikke sannsynlig med legemidler med en annen virkningsmekanisme. Letermovir er fullt aktiv mot virale populasjoner med mutasjoner som medfører resistens mot CMV-DNA-polymerasehemmere (ganciklovir, cidofovir og foscarnet). Et panel med rekombinante CMV-stammer med substitusjoner som er motstandsdyktige mot letermovir, var fullt mottakelige for cidofovir, foscarnet og ganciklovir, med unntak av en rekombinant stamme med substitusjonen pUL56 E237G som gir en 2,1 gangs reduksjon i ganciklovir følsomhet i forhold til villtype.

Hjerteelektrofysiologi

Effekten av letermovir på QTc-intervallet ved doser opp til 960 mg gitt intravenøst ble evaluert i en randomisert, enkeltdose-, placebo- og aktivt kontrollert (moksifloksacin 400 mg oralt) QT-studie med fullstendig overkryssing over 4 perioder hos 38 friske personer. Letermovir forlenger ikke QTc til klinisk relevant nivå etter en dose på 960 mg intravenøst med plasmakonsentrasjoner omtrent dobbelt så høye som for en dose på 480 mg intravenøst.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon

For å evaluere letermovirprofylakse som preventiv strategi for CMV-infeksjon eller -sykdom, ble effekten av letermovir vurdert i en multisenter-, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie (P001) hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av en allogen HCST. Personene ble randomisert (2:1) til å motta enten letermovir 480 mg daglig, justert til 240 mg når administrert samtidig med ciklosporin, eller placebo. Randomisering ble stratifisert etter utprøversted og risiko (høy vs. lav) for CMV-reakivering på tidspunktet for studiestart. Letermovir ble initiert etter HSCT (Dag 0-28 etter transplantasjon) og fortsatte gjennom uke 14 etter transplantasjon. Letermovir ble administrert enten oralt eller intravenøst. Dosen av letermovir var den samme uavhengig av administrasjonsmåte.

Personene ble overvåket gjennom uke 24 etter transplantasjon for det primære effektendepunktet med fortsatt oppfølging gjennom uke 48 etter transplantasjon.

Personene ble monitorert for CMV-DNA ukentlig inntil uke 14 etter transplantasjon og deretter annenhver uke inntil uke 24 etter transplantasjon, med initiering av standard antiviral behandling mot CMV hvis CMV-DNAemien ble vurdert som klinisk signifikant. Personene ble fulgt opp kontinuerlig gjennom uke 48 etter transplantasjon.

Blant de 565 behandlede personene mottok 373 personer letermovir (inkludert 99 personer som mottok minst en intravenøs dose), og 192 personer mottok placebo (inkludert 48 personer som fikk minst en intravenøs dose). Median tid for oppstart med letermovir var 9 dager etter transplantasjon. Trettisju prosent (37 %) av personene hadde engraftment ved baseline. Median alder var 54 år (område: 18-78 år); 56 (15 %) av personene var 65 år eller eldre: 58 % var menn, 82 % var hvite, 10 % var asiatiske, 2 % var svarte eller afrikanske og 7 % var spanske eller latinske. Ved baseline mottok 50 % av personene et myeloablativt regime, 52 % mottok ciklosporin og 42 % mottok takrolimus. De vanligste primærårsakene til transplantasjon var akutt myeloid leukemi (38 %), myeloblastisk syndrom (15 %) og lymfom (13 %). Tolv prosent (12 %) av personene var CMV-DNA-positive ved baseline.

Ved baseline hadde 31 % av personene høy risiko for reaktivering, definert ved en eller flere av følgende kriterier: Humant leukocyttantigen (HLA)-relatert (søsken) donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende tre HLA-gen loci: HLA-A, -B eller -DR, haploidentisk donor; ikke-relatert donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende fire HLA-gen loci: HLA-A, -B, -C og -DRB1; bruk av blod fra navlestreng som stamcelle-kilde; bruk av *ex vivo* T-celle-reduerte transplantater; grad 2 eller høyere «Graft-Versus-Host-Disease» (GVHD) som krever systemiske kortikosteroider.

Primært effektendepunkt

Det primære effektendepunktet for klinisk signifikant CMV-infeksjon i P001 ble definert som forekomsten av CMV-DNAemi som krevde forebyggende behandling mot CMV («anti-CMV antiviral terapi» [PET]) eller forekomst av CMV-sykdom i målorganet. «Non-Completer=Failure» (NC=F)-tilnærming ble benyttet, der personer som sluttet i studien før uke 24 etter transplantasjon eller hadde manglende effekt ved uke 24 etter transplantasjon ble regnet som «failures».

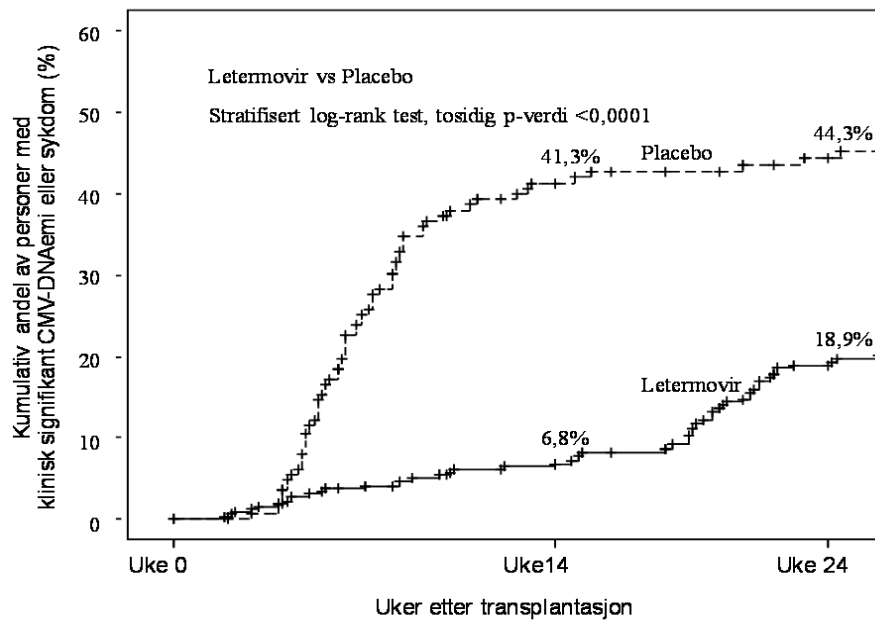
Letermovir viste overlegen effekt sammenlignet med placebo i analysen av det primære endepunktet, som vist i tabell 3. Den anslåtte forskjellen i behandling på -23,5 % var statistisk signifikant (ensidig p-verdi < 0,0001).

Tabell 3: P001: Effektergebnisse bei HSCT-Empfänger (NC=F-Näherung, FAS-Population)

Parameter	Letemovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primært effektpunkt (Andel personer som ikke responderte på profylakse innen uke 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Årsaker til «Failures»†		
Klinisk signifikant CMV-infeksjon	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNAemi som krever anti-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-sykdom i målorganet	5 (1,5)	3 (1,8)
Avsluttet studien	56 (17,2)	27 (15,9)
Manglende utfall	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-justert behandlingsforskjell (Letemovir-Placebo)§		
Forskjell (95 % KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-verdi	< 0,0001	
<p>† En kategori av «failure» utelukker ikke andre, og disse er basert på hierarkiet av kategorier i den rekkefølgen de er listet opp i.</p> <p>§ 95 % KI og p-verdi for behandlingsforskjeller i prosent respons ble kalkulert med stratum-justert Mantel-Haenszel metode med forskjellen vektet ved det harmoniske gjennomsnittet av prøvestørrelsen per arm for hvert stratum (høy eller lav risiko). En 1-sidig p-verdi $\leq 0,0249$ ble brukt for å fastslå statistisk signifikans.</p> <p>Merk: FAS=Fullt analysesett; FAS inkluderer randomiserte personer som mottok minst en dose studiemedisin, og ekskluderer personer med påvisbar CMV-DNA ved baseline. Tilnærming til håndtering av manglende verdier: «Non-Completer=Failure» (NC=F)-tilnærming. Med NC=F-tilnærming, ble feil definert som personer med klinisk signifikant CMV-infeksjon eller som sluttet i studien for tidlig eller hadde et manglende resultat ved besøk gjennom uke 24 etter transplantasjon</p> <p>N = antall personer i hver behandlingsgruppe.</p> <p>n (%) = antall (prosent) personer i hver undergruppe.</p> <p>Merk: Andelen av pasienter med påvisbart viralt CMV-DNA på dag 1 som utviklet klinisk signifikant CMV-infeksjon i letemovirgruppen var 64,6 % (32/38) sammenlignet med 90,9 % (20/22) i placebogruppen gjennom uke 24 etter transplantasjon. Den antatte forskjellen (95 % KI for forskjellen) var -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), med en nominal ensidig p-verdi < 0,0048.</p>		

Faktorer assosiert med CMV-DNAemi etter uke 14 etter transplantasjon blant letemovir-behandlede personer inkluderte høy risiko for CMV-reakivering ved baseline, GVHD, samt bruk av kortikosteroider og CMV-negativ serostatus hos donor.

Figur 1: P001: Kaplan-Meier-plot av tid til start av anti-CMV PET eller inntreden av CMV-sykdom i målorganet gjennom uke 24 etter transplantasjon hos mottagere av HSCT (FAS-populasjon)

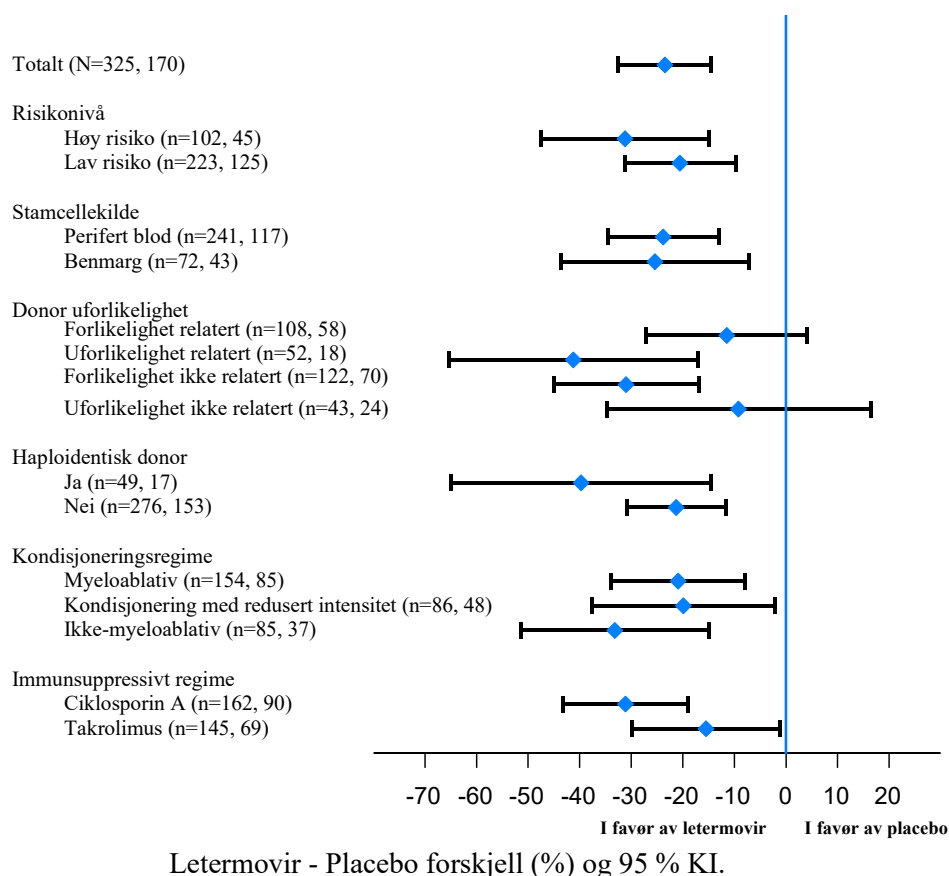


Antall pasienter med risiko			
— Leternovir	325	270	212
-- Placebo	170	85	70

Det var ingen forskjeller i forekomsten av eller tid til engraftment mellom PREVYMIS og placebogruppene.

Effekt var konsekvent i favør av letermovir på tvers av undergrupper, inkludert lav og høy risiko for CMV-reakivering, kondisjoningsregimer og samtidige immunsuppressive regimer (se figur 2).

Figur 2: P001: Forest-plot av andelen personer som startet anti-CMV PET eller med CMV-sykdom gjennom uke 24 etter transplantasjon i utvalgte undergrupper (NC=F-tilnærming, FAS-populasjon)



NC=F, «Non-Completer=Failure». Med NC=F-tilnærming, ble personer som sluttet i studien før uke 24 etter transplantasjon eller hadde manglende resultat ved uke 24 etter transplantasjon regnet som «failures».

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med PREVYMIS i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved profylakse av cytomegalovirusinfeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til letermovir har blitt karakterisert etter oral og intravenøs administrering hos friske personer og HSCT-mottagere. Eksponeringen av letermovir økte mer enn doseproporsjonalt med både oral og intravenøs administrering. Mekanismen er sannsynligvis metning/autohemming av OATP1B1/3.

Hos friske personer var geometrisk gjennomsnittlige AUC- og C_{max} -verdier ved steady state henholdsvis 71 500 ng·hr/ml og 13 000 ng/ml med letermovir 480 mg en gang daglig gitt oralt.

Leitemovir nådde steady state på 9-10 dager med en akkumuleringsrate på 1,2 for AUC og 1,0 for C_{max} .

Hos HSCT-mottagere ble AUC for letermovir anslått ved å bruke farmakokinetiske populasjonsanalyser for fase 3-data (se tabell 4). Forskjeller i eksponering på tvers av behandlingsregimer er ikke klinisk relevante. Effekten var stabil på tvers av områdene for eksponering observert i P001.

Tabell 4: AUC-verdier (ng•hr/ml) for letermovir hos HSCT-mottagere.

Behandlingsregime	Median (90 % prediksjonsintervall)*
480 mg oralt, ingen ciklosporin	34 400 (16 900, 73 700)
480 mg i.v., ingen ciklosporin	100 000 (65 300, 148 000)
240 mg oralt, med ciklosporin	60 800 (28 700, 122 000)
240 mg i.v., med ciklosporin	70 300 (46 200, 106 000)
* Post-hoc-prediksjoner for populasjonen fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen ved bruk av fase 3-data	

Absorpsjon

Letermovir ble hurtig absorbert med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) på 1,5 til 3,0 timer, og sank på en bifasisk måte. Hos HSCT-mottagere ble biotilgjengeligheten av letermovir anslått til å være omtrent 35 % med 480 mg en gang daglig gitt oralt uten ciklosporin. Den interindividuelle variasjonen for biotilgjengelighet ble anslått til å være omtrent 37 %.

Effekt av ciklosporin

Hos HCST-mottagere økte samtidig administrering av ciklosporin plasmakonsentrasjonen av letermovir grunnet hemming av OATP1B. Biotilgjengeligheten av letermovir ble anslått til omtrent 85 % med 240 mg letermovir en gang daglig gitt oralt, når administrert sammen med ciklosporin hos pasienter.

Hvis letermovir blir administrert samtidig med ciklosporin, er den anbefalte dosen av letermovir 240 mg en gang daglig (se pkt. 4.2)

Effekt av mat

Hos friske personer, hadde oral administrering av en enkeltdose letermovir på 480 mg med et måltid med standard høyt fett- og kaloriinnhold ingen effekt på den totale eksponeringen (AUC), og resulterte i omtrent 30 % økning av toppnivåer (C_{max}) av letermovir. Letermovir kan administreres oralt med eller uten mat slik det har blitt gjort i kliniske studier (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state anslått til 45,5 l, etter intravenøs administrering hos HSCT-mottagere.

Letermovir er i høy grad bundet (98,2 %) til humane plasmaproteiner, uavhengig av konsentrasjonsområdet (3 til 100 mg/l) som ble evaluert, *in vitro*. Noe metning ble observert ved lavere konsentrasjoner. Blod til plasma-fordeling av letermovir er 0,56 og uavhengig av konsentrasjonsområdet (0,1 til 10 mg/l) evaluert *in vitro*.

I prekliniske distribusjonsstudier blir letermovir distribuert i organer og vev med høyeste konsentrasjoner observert i gastrointestinaltraktus, galleveier og lever, og lave konsentrasjoner i hjernen.

Biotransformasjon

Majoriteten av letermovir-relaterte komponenter i plasma er uendret primærsubstans (96,6 %). Ingen betydelige metabolitter er observert i plasma. Letermovir blir delvis eliminert ved glukuronidering via UGT1A1/1A3.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid for letermovir er omtrent 12 timer med 480 mg letermovir gitt intravenøst, hos friske personer. De hovedsakelige elimineringsveiene til letermovir er utskillelse i gallen i tillegg til direkte glukuronidering. Prosessen involverer de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1 og 3, fulgt av UGT1A1/3-katalysert glukuronidering.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser, er tilsynelatende clearance (CL) for letermovir ved steady state anslått til å være 4,84 l/time etter intravenøs administrering på 480 mg hos HSCT-mottagere. Den interindividuelle variasjonen for CL er anslått til å være 24,6 %.

Utskillelse

Etter oral administrering av radiomerket letermovir, ble 93,3 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces. Majoriteten av letermovir ble skilt ut via gallen som uforandret primærsubstans med en liten del (6 % av dosen) som en acylglukuronid-metabolitt i feces. Acylglukuronidet er ustabil i feces. Utskillelse i urin var ubetydelig (< 2 % av dosen).

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

AUC for ubundet letermovir var omtrent 81 % og 4 ganger høyere hos personer med moderat (Child-Pugh klasse B [CP-B], score 7-9) og alvorlig (Child-Pugh klasse C [CP-C], score 10-15) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske personer. Endringene i letermovireksponering hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon er ikke klinisk relevante.

Markante økninger i eksponeringen av ubundet letermovir er forventet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon kombinert med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

AUC for ubundet letermovir var omtrent 115 og 81 % høyere hos personer med moderat (eGFR på 31,0 til 56,8 ml/min/1,73 m²) og alvorlig (eGFR på 11,9 til 28,1 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer. Endringene i letermovireksponering grunnet moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon anses ikke som klinisk relevante. Personer med ESRD har ikke blitt studert.

Vekt

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er AUC for letermovir estimert til å være 18,7 % lavere hos personer som veier 80-100 kg sammenlignet med personer som veier 67 kg. Denne forskjellen er ikke klinisk relevant.

Rase

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er AUC for letermovir estimert til å være 33,2 % høyere hos asiater sammenlignet med hvite. Denne endringen er ikke klinisk relevant.

Kjønn

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ingen endring i farmakokinetikken til letermovir hos kvinner sammenlignet med menn.

Eldre

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser er det ingen effekt av alder på farmakokinetikken til letermovir. Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Irreversibel testikkeltoksisitet ble observert kun hos rotter ved systemiske eksponeringer (AUC) ≥ 3 ganger eksponeringene hos mennesker ved anbefalt human dose (AHD). Denne toksisiteten ble karakterisert ved degenerering av sædkanalene, og oligospermi og cellerester i bitestiklene, med redusert testikkel- og bitestikkelvekt. Det var ingen testikkeltoksisitet hos rotter ved eksponeringer (AUC) som var like eksponeringene hos mennesker ved AHD. Testikkeltoksisitet ble ikke observert hos mus og aper ved de høyeste dosene som ble testet, henholdsvis 4 ganger og 2 ganger så høy eksponering som hos mennesker ved AHD. Relevansen for mennesker er ukjent.

Det er kjent at hydroksypropylbetadeks kan forårsake vakuoledannelse i nyrene hos rotter når det administreres intravenøst i doser større enn 50 mg/kg/dag. Vakuoledannelse ble registrert i nyrene til rotter som fikk administrert letermovir intravenøst formulert med 1500 mg/kg/dag av syklodekstrin-hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks.

Karsinogenese

Karsinogenitetsstudier med letermovir har ikke blitt utført.

Mutagenese

Letermovir var ikke gentoksisk i en rekke *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert mikrobiologisk mutagenese-analyse, kromosomavvik i ovarieceller hos kinesisk hamster, og i en mikrokjernestudie *in vivo* hos mus.

Reproduksjon

Fertilitet

I studier på fertilitet og tidlig embryo-utvikling hos rotter, var det ingen effekt av letermovir på fertilitet hos hunner. Hos hannrotter ble redusert spermiekonsentrasjon, redusert spermiebevegelse og nedsatt fertilitet observert ved systemisk eksponering ≥ 3 ganger så høy som AUC hos mennesker ved AHD (se Generell toksisitet).

Hos aper som fikk administrert letermovir, ble det ikke påvist testikkeltoksisitet basert på histopatologisk evaluering, mål av testikkelstørrelse, blodhormonanalyse (folikkelstimulerende hormon, inhibin B og testosteron), og evaluering av sæd (sædtelling, motilitet og morfologi) ved systemisk eksponering omtrent 2 ganger så høy som AUC hos mennesker ved AHD.

Utvikling

Hos rotter ble maternell toksisitet (inkludert nedsatt kroppsvekt) observert ved 250 mg/kg/dag (omtrent 11 ganger AUC ved AHD). Hos avkommet ble det observert nedsatt fødselsvekt med forsinket forbenning, lett ødematøse fostre og økt forekomst av forkortet navlestreng og varianter og deformering av virvler, ribben og bekken. Ingen maternell eller utviklingsmessig påvirkning ble observert ved en dose på 50 mg/kg/dag (omtrent 2,5 ganger AUC ved AHD).

Hos kaniner ble maternell toksisitet (inkludert mortalitet og aborter) observert ved 225 mg/kg/dag (omtrent 2 ganger AUC ved AHD). Hos avkommet ble det observert økt forekomst av deformeringer og variasjoner i virvler og ribben.

I pre- og postnatale utviklingsstudier ble letermovir administrert oralt til drektige rotter. Det ble ikke observert utviklingsmessig toksisitet opp til høyest testede eksponering (2 ganger AUC ved AHD).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Povidon (E 1201)
Kolloidal vannfri silika (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat
Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (kun 480 mg tabletter) (E 172)
Karnaubavoks (E 903)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser med hensyn på temperatur. Oppbevares i originalkartongen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

240 mg filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning av polyamid/aluminium/PVC-aluminium. Hver kartong inneholder fire (4) blisterbrett med 7 tabletter hver, totalt 28 tabletter.

480 mg filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning av polyamid/aluminium/PVC-aluminium. Hver kartong inneholder fire (4) blisterbrett med 7 tabletter hver, totalt 28 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

22. juni 2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>