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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVYMIS® 240 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos
Cada comprimido recubierto contiene 240 mg de letermovir.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto de 240 mg contiene 4 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto

PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos
Comprimido ovalado de color amarillo, con la inscripción "591" en una cara y el logo corporativo en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

PREVYMIS está indicado para la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos CMVseronegativos que han recibido un trasplante de riñón de un donante CMV-seropositivo [D+/R-].

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

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

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

La profilaxis prolongada con PREVYMIS más allá de los 100 días después del TCMH puede ser beneficiosa en algunos pacientes con alto riesgo de reactivación tardía del CMV (ver sección 5.1). En ensayos clínicos no se ha estudiado la seguridad y
eficacia del uso de PREVYMIS durante más de 200 días.

Trasplante de riñón
El tratamiento con PREVYMIS se debe iniciar el mismo día del trasplante y no más tarde de 7 días después del trasplante de riñón y mantenerse durante 200 días después del trasplante.

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

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

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

<u>Poblaciones especiales</u>

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

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

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
La administración concomitante con pimozida (ver las secciones 4.4 y 4.5).
La administración concomitante con alcaloides del cornezuelo del centeno (ver las secciones 4.4 y 4.5).
La administración concomitante con hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)* (ver sección 4.5).
Cuando se combina letermovir con ciclosporina:
Está contraindicado el uso concomitante con dabigatrán, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o pitavastatina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vigilancia del ADN de CMV en receptores de TCMH
En un ensayo de Fase 3 (P001), se estableció la seguridad y la eficacia de letermovir en pacientes con TCMH con un resultado negativo de la prueba de ADN de CMV antes del inicio de la profilaxis. Se vigiló el ADN de CMV de forma semanal hasta la semana 14 después del trasplante y luego cada dos semanas hasta la semana 24 después del trasplante. En los casos que los niveles de ADN de CMV en sangre o enfermedad por CMV se consideraban clínicamente importantes, la profilaxis con letermovir fue interrumpida y se inició el tratamiento anticipado estándar para el CMV. En pacientes en los que se inició la profilaxis con letermovir y posteriormente se comprobó que la prueba de ADN de CMV basal era positiva, se podía continuar la profilaxis si no se cumplían los criterios del tratamiento anticipado (ver sección 5.1).

Riesgo de reacciones adversas o disminución del efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas
El uso concomitante de PREVYMIS con determinados medicamentos puede dar lugar a importantes interacciones medicamentosas conocidas o probables, algunas de las cuales pueden dar lugar a:

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

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

Interacciones medicamentosas
PREVYMIS se debe utilizar con precaución junto con medicamentos que son sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), ya que la administración conjunta puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A. Se recomienda una estrecha vigilancia y/o ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A administrados de forma conjunta (ver sección 4.5).

Generalmente se recomienda aumentar la vigilancia de las concentraciones de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus durante las primeras 2 semanas después de iniciar y de completar el tratamiento con letermovir (ver sección 4.5), así como después de cambiar la vía de administración de letermovir.

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

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

Excipientes
PREVYMIS contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Inductores de enzimas que metabolizan medicamentos o de transportadores
No se recomienda la coadministración de PREVYMIS (con o sin ciclosporina) con inductores potentes y moderados de transportadores (p.ej., gp-P) y/o enzimas (p.ej., UGTs) ya que puede dar lugar a una exposición subterapéutica de letermovir (ver Tabla 1).

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

La coadministración con rifampicina dio como resultado un aumento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1/3 y/o gp-P) que no es clínicamente importante, seguido de disminuciones clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inducción de gp-P/UGT) con la coadministración con rifampicina de manera continuada (ver Tabla 1).

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

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

Inhibidores de gp-P/BCRP
Los resultados *in vitro* indican que letermovir es un sustrato de gp-P/BCRP. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de letermovir debidos a la inhibición de gp-P/BCRP por itraconazol no fueron clínicamente importantes.

Efectos de letermovir sobre otros medicamentos

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

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

Letermovir es un inhibidor de CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 *in vitro* y de OAT3 a concentraciones importantes *in vivo*. Existen estudios *in vivo* que investigan el efecto neto sobre CYP3A4, gp-P, OATP1B1/3 además de sobre CYP2C19. Se desconoce el efecto neto *in vivo* sobre las otras enzimas y transportadores enumerados. La información detallada se presenta a continuación.
Se desconoce si letermovir puede afectar la exposición de piperacilina/tazobactam, amfotericina B y micafungina. No se ha investigado la posible interacción entre letermovir y estos medicamentos. Existe

un riesgo teórico de exposición reducida debido a la inducción, pero actualmente se desconoce la magnitud del efecto y, por lo tanto, la relevancia clínica.

Medicamentos metabolizados por CYP3A
Letermovir es un inhibidor moderado de CYP3A *in vivo*. La administración de PREVYMIS junto con midazolam (un substrato de CYP3A) por vía oral da lugar a un aumento de 2-3 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam. La administración conjunta de PREVYMIS puede dar lugar a aumentos clínicamente importantes de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A administrados de forma conjunta (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- Como ejemplos de tales medicamentos se incluyen ciertos inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), inhibidores de la HMG-CoA reductasa y amiodarona (ver Tabla 1). La pimozida y los alcaloides del cornezuelo del centeno están contraindicados (ver sección 4.3).
La magnitud del efecto inhibidor de CYP3A depende de la vía de administración de letermovir y de si se usa de forma concomitante con ciclosporina.
Debido a la inhibición dependiente del tiempo y a la inducción simultánea, el efecto inhibidor neto de la enzima puede que no se alcance hasta después de 10-14 días. El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario de un medicamento específico afectado también influirá en el tiempo necesario para alcanzar el efecto completo en las concentraciones plasmáticas. Al finalizar el tratamiento, el efecto inhibidor tarda de 10 a 14 días en desaparecer. Si se realiza vigilancia, se recomienda que se haga durante las primeras 2 semanas después de iniciar y terminar el tratamiento con letermovir (ver sección 4.4), así como después de cambiar la vía de administración de letermovir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

de inmunosupresor, se debe revisar de nuevo la recomendación relativa a la administración conjunta.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Antibióticos		
nafcilina	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT)	Nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y nafcilina.
Antifúngicos		
fluconazol (400 mg en dosis única)/letermovir (480 mg en dosis única)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) $C_{máx}$ 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) $C_{máx}$ 1,06 (0,93; 1,21) Interacción no estudiada en el estado estacionario. Previsto: ↔ fluconazol ↔ letermovir	No se requiere ajuste de dosis.
itraconazol (200 mg una vez al día por vía oral)/letermovir (480 mg una vez al día por vía oral)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) $C_{máx}$ 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) $C_{máx}$ 1,21 (1,05; 1,39)	No se requiere ajuste de dosis.
posaconazol[‡] (300 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) $C_{máx}$ 1,11 (0,95; 1,29)	No se requiere ajuste de dosis.
voriconazol[‡] (200 mg dos veces al día)/letermovir (480 mg al día)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) $C_{máx}$ 0,61 (0,53; 0,71) (inducción de CYP2C9/19)	Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda realizar una TDM de voriconazol durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir o cambiar el inmunosupresor.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Antimicobacterianos		
rifabutina	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT)	Rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y rifabutina.
rifampicina		Dosis múltiples de rifampicina disminuyen las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y rifampicina.
(600 mg en dosis única por vía oral)/letermovir (480 mg en dosis única por vía oral)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) $C_{máx}$ 1,59 (1,46; 1,74) C_{24} 2,01 (1,59; 2,54) (inhibición de OATP1B1/3 y/o gp-P)	
(600 mg en dosis única por vía intravenosa)/letermovir (480 mg en dosis única por vía oral)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) $C_{máx}$ 1,37 (1,16; 1,61) C_{24} 0,78 (0,65; 0,93) (inhibición de OATP1B1/3 y/o gp-P)	
(600 mg una vez al día por vía oral)/letermovir (480 mg una vez al día por vía oral)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) $C_{máx}$ 1,01 (0,79; 1,28) C_{24} 0,14 (0,11; 0,19) (suma de inhibición de OATP1B1/3 y/o gp-P e inducción de gp-P/UGT)	
(600 mg una vez al día por vía oral (24 horas después de administrar rifampicina))[§]/letermovir (480 mg una vez al día por vía oral)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) $C_{máx}$ 0,27 (0,22; 0,31) C_{24} 0,09 (0,06; 0,12) (inducción de gp-P/UGT)	
Antipsicóticos		
tioridazina	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT)	Tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y tioridazina.

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Antagonistas del receptor de endotelina		
bosentán	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT)	Bosentán puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y bosentán.
Antivirales		
aciclovir[‡] (400 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) $C_{máx}$ 0,82 (0,71; 0,93)	No se requiere ajuste de dosis.
valaciclovir	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ valaciclovir	No se requiere ajuste de dosis.
Medicamentos a base de plantas		
hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT)	La hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Está contraindicada la coadministración de PREVYMIS y la hierba de San Juan.
Medicamentos contra el VIH		
efavirenz	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT) ↑ o ↓ efavirenz (inhibición o inducción de CYP2B6)	Efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y efavirenz.
etravirina, nevirapina, ritonavir, lopinavir	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT)	Estos antivirales pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS con estos antivirales.

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
fluvastatina, pravastatina	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ inhibidores de la HMG-CoA reductasa (inhibición de OATP1B1/3 y/o BCRP)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la estatina. Cuando PREVYMIS se administra junto con estas estatinas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de la estatina[#]. Se debe ejercer una estrecha vigilancia por si aparecen acontecimientos adversos asociados a las estatinas, tales como miopatía. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, no se recomienda el uso de pravastatina mientras que para fluvastatina puede ser necesaria una reducción de la dosis[#]. Se debe ejercer una estrecha vigilancia por si aparecen acontecimientos adversos asociados a las estatinas, tales como miopatía.
Inmunosupresores		
ciclosporina (50 mg en dosis única)/letermovir (240 mg al día)	↑ ciclosporina AUC 1,66 (1,51; 1,82) $C_{máx}$ 1,08 (0,97; 1,19) (inhibición de CYP3A)	Si se administra PREVYMIS junto con ciclosporina, se debe reducir la dosis de PREVYMIS a 240 mg una vez al día (ver las secciones 4.2 y 5.1). Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de ciclosporina en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de ciclosporina según sea necesario[#].
ciclosporina (200 mg en dosis única)/letermovir (240 mg al día)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) $C_{máx}$ 1,48 (1,33; 1,65) (inhibición de OATP1B1/3)	
micofenolato mofetilo (1 g en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↔ ácido micofenólico AUC 1,08 (0,97; 1,20) $C_{máx}$ 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) $C_{máx}$ 1,11 (0,92; 1,34)	No se requiere ajuste de dosis.

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
sirolimus[‡] (2 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) $C_{máx}$ 2,76 (2,48; 3,06) (inhibición de CYP3A) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de sirolimus en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de sirolimus según sea necesario[#]. Se recomienda vigilar con frecuencia las concentraciones de sirolimus en el momento del inicio o de la suspensión de la administración de ciclosporina junto con PREVYMIS. Cuando PREVYMIS se administre junto con ciclosporina, consulte además la información de prescripción de sirolimus para ver las recomendaciones de dosificación específicas en el uso de sirolimus con ciclosporina. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, la magnitud del aumento en las concentraciones plasmáticas de sirolimus puede ser mayor que con PREVYMIS solo.
tacrolimus (5 mg en dosis única)/letermovir (480 mg al día)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) $C_{máx}$ 1,57 (1,32; 1,86) (inhibición de CYP3A)	Se debe vigilar con frecuencia las concentraciones de tacrolimus en sangre completa durante el tratamiento, cuando se cambie la vía de administración de PREVYMIS y en el momento de suspender el tratamiento con PREVYMIS, y ajustar la dosis de tacrolimus según sea necesario[#].
tacrolimus (5 mg en dosis única)/letermovir (80 mg dos veces al día)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) $C_{máx}$ 0,92 (0,84; 1,00)	

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
gliburida	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ gliburida (inhibición de OATP1B1/3, inhibición de CYP3A e inducción de CYP2C9)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gliburida. Se recomienda vigilar con frecuencia las concentraciones de glucosa durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir. Cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina, consulte además la información de prescripción de gliburida para ver las recomendaciones de dosificación específicas.
Antiepilépticos (ver además la información general descrita fuera de la tabla)		
carbamazepina, fenobarbital	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT)	Carbamazepina o fenobarbital pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y carbamazepina o fenobarbital.
fenitoína	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT) ↓ fenitoína (inducción de CYP2C9/19)	Fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y fenitoína.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
Anticoagulantes orales		
warfarina	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ warfarina (inducción de CYP2C9)	Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de warfarina. Se debe vigilar con frecuencia el cociente internacional normalizado (INR) cuando se administre warfarina junto con PREVYMIS[#]. Se recomienda realizar una vigilancia durante las 2 primeras semanas después de iniciar o completar el tratamiento con letermovir, así como después de cambiar la vía de administración de letermovir o cambiar el inmunosupresor.
dabigatrán	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ dabigatrán (inducción de gp-P intestinal)	Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y puede reducir la eficacia de dabigatrán. Se debe evitar el uso concomitante con dabigatrán debido al riesgo de una reducción de la eficacia de dabigatrán. Está contraindicado el uso de dabigatrán cuando PREVYMIS se administra junto con ciclosporina.
Sedantes		
midazolam (1 mg en dosis única intravenosa)/letermovir (240 mg una vez la día por vía oral) midazolam (2 mg en dosis única por vía oral)/letermovir (240 mg una vez al día por vía oral)	↑ midazolam intravenosa: AUC 1,47 (1,37; 1,58) $C_{máx}$ 1,05 (0,94; 1,17) Vía oral: AUC 2,25 (2,04; 2,48) $C_{máx}$ 1,72 (1,55; 1,92) (inhibición de CYP3A)	Durante la administración de PREVYMIS junto con midazolam se debe ejercer un control clínico estrecho de la depresión respiratoria y/o de la sedación prolongada. Se debe considerar ajustar la dosis de midazolam[#]. El aumento de la concentración plasmática de midazolam puede ser mayor cuando se administra midazolam oral con letermovir a la dosis clínica que cuando se administra con la dosis estudiada.

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
quinidina	Interacción no estudiada. Previsto: ↑ quinidina (inhibición de CYP3A)	Letermovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de quinidina. Se debe ejercer una estrecha vigilancia clínica durante la administración de PREVYMIS con quinidina. Consulte la información de prescripción respectiva[#].
Medicamentos cardiovasculares		
digoxina[‡] (0,5 mg en dosis única)/letermovir (240 mg dos veces al día)	↔ digoxina AUC 0,88 (0,80; 0,96) $C_{máx}$ 0,75 (0,63; 0,89) (inducción de gp-P)	No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ omeprazol (inducción de CYP2C19) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C19. Puede ser necesario control clínico y ajuste de la dosis.

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

Medicamento concomitante	**Efecto en la concentración[†] Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx}$ (mecanismo de acción probable)**	**Recomendaciones relativas a la administración conjunta con PREVYMIS**
pantoprazol	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ pantoprazol (probablemente debido a la inducción de CYP2C19) Interacción no estudiada. Previsto: ↔ letermovir	Letermovir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C19. Puede ser necesario control clínico y ajuste de la dosis.
Medicamentos estimulantes de la vigilia		
modafinilo	Interacción no estudiada. Previsto: ↓ letermovir (inducción de gp-P/UGT)	Modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la coadministración de PREVYMIS y modafinilo.

*Esta tabla no incluye a todas ellas.
[†] ↓ = disminución, ↑ = aumento
↔ = ningún cambio clínicamente importante
[‡] Estudio de interacción unidireccional para evaluar el efecto de letermovir en el medicamento concomitante.
[§] Estos datos se corresponden con el efecto de rifampicina sobre letermovir 24 horas después de la dosis final de rifampicina.
[#] Consultar la información de prescripción respectiva.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos relativos al uso de letermovir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).
No se recomienda utilizar PREVYMIS durante el embarazo, ni en mujeres de edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia
Se desconoce si letermovir se excreta en la leche materna.
Los datos farmacológicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que letermovir se excreta en la leche (ver sección 5.3).
No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La evaluación de la seguridad de PREVYMIS se basó en tres ensayos clínicos de Fase 3.

TCMH
En el estudio P001 565 receptores de un TCMH recibieron PREVYMIS o placebo hasta la semana 14 después del trasplante y fueron objeto de un seguimiento de seguridad hasta la semana 24 después del trasplante (ver sección 5.1).
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia, observadas en al menos el 1 % de los pacientes del grupo tratado con PREVYMIS y con una mayor frecuencia que con placebo fueron: náuseas (7,2%), diarrea (2,4%) y vómitos (1,9%).
Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con PREVYMIS fueron náuseas (1,6%), vómitos (0,8%) y dolor abdominal (0,5%).

En el estudio P040, 218 receptores de un TCMH recibieron PREVYMIS o placebo desde la semana 14 (~100 días) hasta la semana 28 (~200 días) después del TCMH y fueron objeto de un seguimiento de seguridad hasta la semana 48 después del TCMH (ver sección 5.1). Las reacciones adversas notificadas fueron coherentes con el perfil de seguridad de PREVYMIS como se caracterizó en el estudio P001.

Trasplante de riñón
En el estudio P002, 292 receptores de trasplante de riñón recibieron PREVYMIS hasta la semana 28 (~200 días) después del trasplante (ver sección 5.1).

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

Tabla 2: Reacciones adversas observadas con PREVYMIS

Frecuencia	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	disgeusia, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	vértigo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas, diarrea, vómitos
Poco frecuentes	dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	creatinina elevada en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	fatiga, edema periférico

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral

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

Resistencia viral

En cultivo celular

Los genes UL51, UL56 y UL89 del CMV codifican subunidades de la ADN terminasa del CMV. Se han detectado, en cultivos celulares, mutantes del CMV con una menor sensibilidad a letermovir. Los valores de CE_{50} para mutantes del CMV recombinante que expresan las sustituciones que se localizan en pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) y pUL89 (N320H, D344E) fueron 1,6 a < 10 veces más altos que los del virus de referencia en estado natural; es probable que estas sustituciones no sean clínicamente importantes. Los valores de CE_{50} para mutantes del CMV recombinante que expresan la sustitución A95V que se localiza en pUL51 o las sustituciones N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S y R369T que se localizan en pUL56 fueron 10 a 9.300 veces más altos que los del virus de referencia en estado natural; algunas de estas sustituciones se han observado en pacientes que no habían respondido a profilaxis en estudios clínicos (ver a continuación).

En estudios clínicos

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

En un ensayo de Fase 3 (P001), se realizó un análisis de la secuencia del ADN de todas las regiones codificantes de los genes UL56 y UL89 de muestras obtenidas de 40 pacientes tratados con letermovir en la población del grupo de análisis completo (GAC) que no habían respondido a profilaxis y de los que se disponía de muestras para su análisis. Se detectaron dos pacientes que presentaron VGs asociadas a resistencia a letermovir, ambos con sustituciones localizadas en pUL56. Un paciente tenía la sustitución V236M y el otro paciente la sustitución E237G. Un paciente adicional, que tenía ADN de CMV detectable al inicio del estudio (y, por lo tanto, no estaba en la población del GAC), tenía las sustituciones C325W y R369T localizadas en pUL56, detectadas después de suspender el tratamiento con letermovir.

En un ensayo de Fase 3 (P040), se realizó el análisis de la secuencia de ADN de todas las regiones que codifican UL51, UL56 y UL89 de muestras obtenidas de 32 pacientes (con independencia del grupo de tratamiento) que no habían respondido a profilaxis o que interrumpieron el tratamiento de forma prematura con viremia por CMV. No se detectaron sustituciones asociadas a la resistencia a letermovir por encima del límite del ensayo validado del 5%.

En un ensayo de Fase 3 (P002), se realizó el análisis de la secuencia de ADN de todas las regiones que codifican UL51, UL56 y UL89 de muestras obtenidas de 52 pacientes tratados con letermovir que experimentaron enfermedad por CMV o que interrumpieron el tratamiento de forma prematura con

viremia por CMV. No se detectaron sustituciones asociadas a la resistencia a letermovir por encima del límite del ensayo validado del 5%.

Resistencia cruzada

La resistencia cruzada es poco probable con medicamentos que tienen un mecanismo de acción diferente. Letermovir es plenamente activo contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia a los inhibidores de la ADN polimerasa del CMV (como ganciclovir, cidofovir y foscarnet). Un grupo de cepas de CMV recombinante con sustituciones que confieren resistencia a letermovir fue plenamente sensible a cidofovir, foscarnet y ganciclovir con la excepción de una cepa recombinante con la sustitución E237G localizada en pUL56, la cual confiere una reducción de 2,1 veces en la sensibilidad a ganciclovir en relación al virus en estado natural.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de letermovir en dosis de hasta 960 mg administradas por vía intravenosa sobre el intervalo QTc dentro de un ensayo aleatorizado, de dosis única, controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacino 400 mg por vía oral) de 4 períodos y con grupos cruzados en el que se evaluó exhaustivamente el segmento QT en 38 voluntarios sanos. Letermovir no produce ningún efecto clínicamente importante de prolongación del segmento QTc tras la administración de una dosis de 960 mg por vía intravenosa con concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 veces mayores que la dosis de 480 mg por vía intravenosa.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Estudio P001: Profilaxis hasta la semana 14 (~100 días) después del TCMH

Para valorar la profilaxis con letermovir como estrategia de prevención de contraer la infección o la enfermedad por CMV, se evaluó la eficacia de letermovir en un ensayo de Fase 3 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (P001) en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TCMH alogénico. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir letermovir en una dosis de 480 mg una vez al día, ajustada a 240 mg en caso de administrarse conjuntamente con ciclosporina, o placebo. La aleatorización se estratificó en función del centro de investigación y el riesgo (alto frente a bajo) de reactivación del CMV en el momento de la incorporación al estudio. El tratamiento con letermovir se inició después del TCMH (día 0-28 después del TCMH) y continuó hasta la semana 14 después del TCMH. Letermovir se administró por vía oral o intravenosa; la dosis de letermovir fue la misma independientemente de la vía de administración. Se vigiló a los pacientes hasta la semana 24 después del TCMH con respecto a la variable principal de eficacia y se les hizo un seguimiento continuado hasta la semana 48 después del TCMH.

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

Entre los 565 pacientes tratados, 373 pacientes recibieron letermovir (incluidos 99 pacientes que recibieron al menos una dosis IV) y 192 recibieron placebo (incluidos 48 pacientes que recibieron al menos una dosis por vía intravenosa). La mediana de tiempo hasta el inicio del tratamiento con letermovir fue de 9 días después del trasplante. El 37% de los pacientes habían logrado el prendimiento en el momento basal. La mediana de edad era de 54 años (intervalo: de 18 a 78 años); 56 pacientes (15%) tenían 65 años de edad o más: el 58% eran varones; el 82% eran de raza blanca; el 10% eran asiáticos; el

2% eran de raza negra o africanos y el 7% eran hispanos o latinos. En el momento basal, el 50% de los pacientes recibieron un tratamiento mieloablativo, el 52% recibieron ciclosporina y el 42% recibieron tacrolimus. Los motivos principales más frecuentes para el trasplante fueron leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mieloblástico (15%) y linfoma (13%). El 12% de los pacientes fueron positivos para el ADN de CMV en el momento basal.

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

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

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

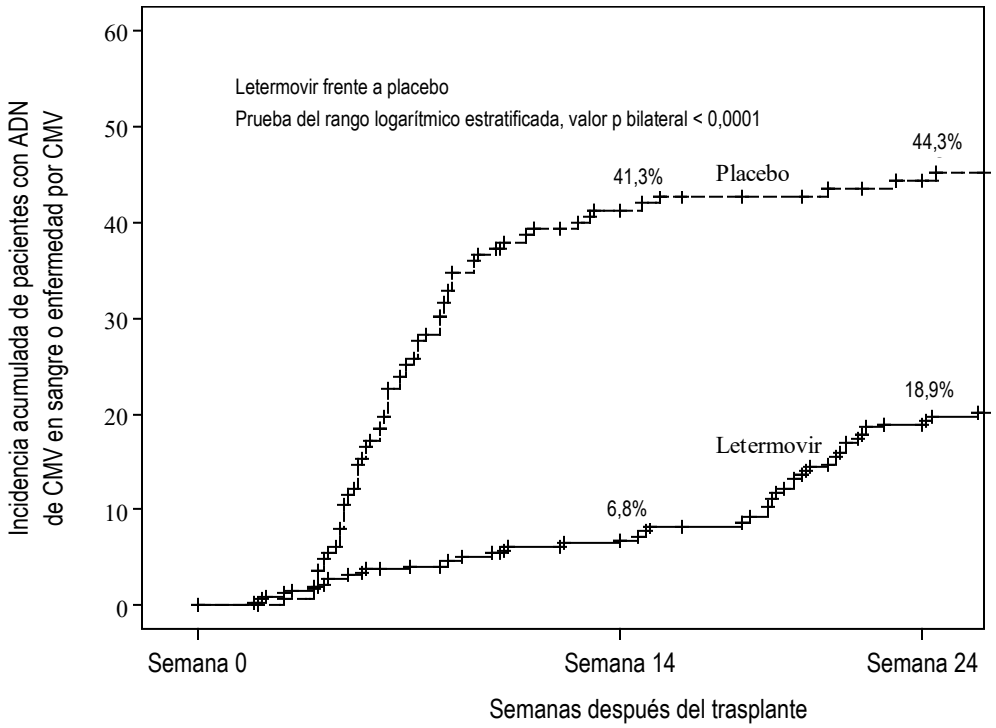
Parámetro	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Variable principal de eficacia (Proporción de pacientes en los que fracasa la profilaxis en la semana 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Motivos del fracaso[†]		
Infección por CMV clínicamente importante	57 (17,5)	71 (41,8)
Niveles de ADN en sangre de CMV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

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

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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



Número de pacientes en situación de riesgo

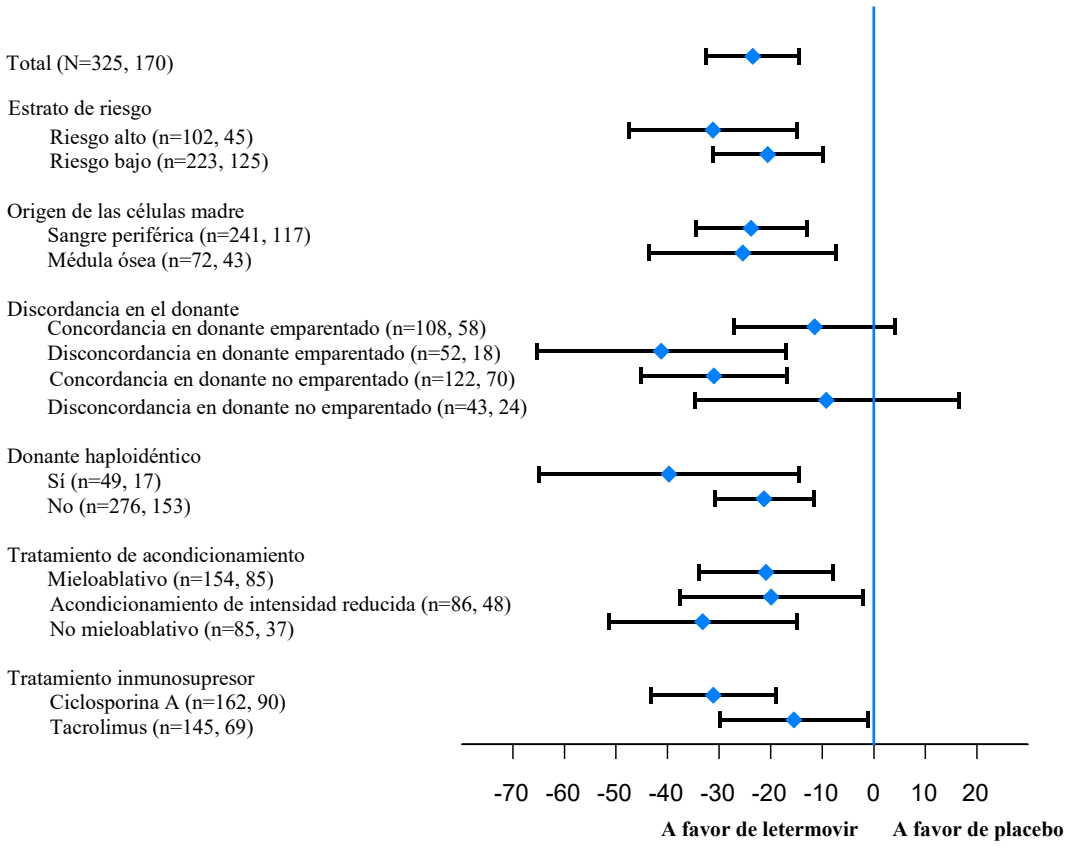
——— Letermovir	325	270	212
- - - - - - Placebo	170	85	70

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

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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



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

Estudio P040: Profilaxis desde la semana 14 (~100 días) hasta la semana 28 (~200 días) después del TCMH

Se evaluó la eficacia de la profilaxis extendida de letermovir desde la semana 14 (~100 días) hasta la semana 28 (~200 días) después del TCMH en pacientes de riesgo de infección y enfermedad tardía por CMV en un estudio de Fase 3 (P040) multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en adultos CMV-seropositivos [R+] receptores de un TCMH alogénico. Los pacientes elegibles que completaron la profilaxis con letermovir hasta ~100 días después del TCMH fueron aleatorizados (2:1) a recibir letermovir o placebo desde la semana 14 hasta la semana 28 después del TCMH. Se vigiló a los pacientes hasta la semana 28 después del TCMH con respecto a la variable primaria de eficacia y se les hizo un seguimiento continuado fuera del tratamiento hasta la semana 48 después del TCMH.

Entre los 218 pacientes tratados, 144 pacientes recibieron letermovir y 74 recibieron placebo. La mediana de edad fue 55 años (intervalo: 20 a 74 años); el 62% eran varones; el 79% eran de raza

blanca; el 11% eran asiáticos; el 2% eran de raza negra y el 10% eran hispanos o latinos. Los motivos más frecuentes para el trasplante fueron leucemia mieloide aguda (42%), leucemia linfocítica aguda (15%) y síndrome mielodisplásico (11%).

En el momento de la incorporación al estudio, todos los pacientes tenían factores de riesgo por infección y enfermedad tardía por CMV, un 64% tenía dos o más factores de riesgo. Los factores de riesgo incluían: donante (hermano) emparentado por el HLA con al menos una discordancia en uno de los siguientes tres locus de genes HLA: HLA-A, -B o -DR; donante haploidéntico; donante no emparentado con al menos una discordancia en uno de los siguientes cuatro locus de genes HLA: HLA-A, -B, -C y -DRB1; uso de sangre de cordón umbilical como origen de las células madre; uso de injertos con depleción de linfocitos T ex vivo; recibir globulina antitimocítica; recibir alemtuzumab; uso de prednisona sistémica (o equivalente) a una dosis de ≥1 mg/kg de peso corporal por día.

Variable primaria de eficacia
La variable primaria de eficacia del estudio P040 fue la incidencia de infección por CMV clínicamente importante hasta la semana 28 después del TCMH. Se definió la infección por CMV clínicamente importante como la incidencia de enfermedad por CMV en órgano de destino o la iniciación de tratamiento anticipado contra el CMV en base a la viremia CMV documentada y la condición clínica del paciente. Se utilizó el método de Fracasos Observados (OF, por sus siglas en inglés) donde los pacientes que desarrollaron infección por CMV clínicamente importante o interrumpieron el estudio de forma prematura con viremia se contaron como fracasos.

En el análisis de la variable primaria se demostró que la eficacia de letermovir era superior a la de placebo, como se indica en la Tabla 4. La diferencia calculada entre tratamientos del -16,1% fue estadísticamente significativa (valor p unilateral = 0,0005). La eficacia favoreció de forma consistente a letermovir en los subgrupos en base a las características de los pacientes (edad, sexo y raza) y a los factores de riesgo de infección y enfermedad tardía por CMV.

Tabla 4: P040 resultados de eficacia en receptores de TCMH con riesgo de infección y enfermedad tardía por CMV (método OF, población GAC)

Parámetro	Letermovir (~200 días de letermovir) (N=144) n (%)	Placebo (~100 días de letermovir) (N=74) n (%)
Fracasos*	**4 (2,8)**	**14 (18,9)**
Infección por CMV clínicamente importante hasta la semana 28†	2 (1,4)	13 (17,6)
Inicio del tratamiento anticipado en base a la viremia CMV documentada	1 (0,7)	11 (14,9)
Enfermedad por CMV en órgano de destino	1 (0,7)	2 (2,7)
Abandono del estudio con viremia CMV antes de la semana 28	2 (1,4)	1 (1,4)

Diferencia entre tratamientos ajustada al estrato (letermovir (~200 días de letermovir)-placebo (~100 días de letermovir))‡	
Diferencia (IC del 95%)	-16,1 (-25,8; -6,5)
valor *p*	0,0005

* Las categorías de fracaso son mutuamente excluyentes y se basan en la jerarquía de categorías en el orden indicado.
† Se definió la infección por CMV clínicamente importante como la enfermedad por CMV en órgano de destino (demostrada o probable) o la iniciación de tratamiento anticipado en base a la viremia CMV documentada y la condición clínica del paciente.
‡ Los IC del 95% y el valor *p* para las diferencias entre tratamientos en cuanto al porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado a los estratos con la diferencia ponderada según la media armónica del tamaño de muestra en cada grupo dentro de cada estrato (donante haploidéntico sí o no). Se utilizó un valor *p* unilateral ≤ 0,0249 para declarar la significación estadística.
Criterio adoptado para los valores desconocidos: método de Fracasos Observados (OF). Con el método OF, se definió fracaso como todos los pacientes que desarrollaron infección por CMV clínicamente importante o interrumpieron el estudio de forma prematura con viremia CMV desde la semana 14 (~100 días) hasta la semana 28 (~200 días) después del TCMH.
N=número de pacientes en cada grupo de tratamiento.
n (%)=Número (porcentaje) de pacientes en cada subcategoría.

Estudio P002: Adultos CMV-seronegativos receptores de un trasplante de riñón de un donante CMVseropositivo [D+/R-]
Para evaluar la profilaxis de letermovir como una estrategia de prevención de la enfermedad por CMV en receptores de trasplante de riñón, se evaluó la eficacia de letermovir en un estudio de Fase 3 (P002) multicéntrico, doble ciego, controlado con comparador activo y de no inferioridad en pacientes adultos receptores de trasplante de riñón con alto riesgo [D+/R-]. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir letermovir o valganciclovir. Se administró letermovir de forma concomitante con aciclovir. Se administró valganciclovir de forma concomitante con un placebo a aciclovir. La aleatorización se estratificó por el uso o no de inmunoterapia antilinfocítica altamente citolítica durante la inducción. Letermovir o valganciclovir se iniciaron durante el día 0 y el día 7 después del trasplante de riñón y continuó hasta la semana 28 (~200 días) después del trasplante. Se vigiló a los pacientes hasta la semana 52 después del trasplante.

Entre los 589 pacientes tratados, 292 pacientes recibieron letermovir y 297 recibieron valganciclovir. La mediana de edad fue 51 años (intervalo: 18 a 82 años); el 72% eran varones; el 84% eran de raza blanca; el 2% eran asiáticos; el 9% eran de raza negra; el 17% eran hispanos o latinos y el 60% recibieron un riñón de un donante fallecido. Los motivos principales más frecuentes para el trasplante fueron enfermedad quística congénita del riñón (17%), hipertensión (16%) y diabetes/nefropatía diabética (14%).

Variable primaria de eficacia
La variable primaria de eficacia del estudio P002 fue la incidencia de infección por CMV (enfermedad por CMV en órgano de destino o síndrome CMV, confirmada por un comité de adjudicación independiente) hasta la semana 52 después del trasplante. Se utilizó el método OF donde los pacientes que interrumpieron el estudio de forma prematura por cualquier motivo o si faltaban datos en ese momento no se contaron como fracasos.

Letermovir demostró no inferioridad a valganciclovir en el análisis de la variable primaria, como se indica en la Tabla 5.

Tabla 5: P002 resultados de eficacia en receptores de trasplante de riñón (método OF, población GAC)

Parámetro	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciclovir (N=297) n (%)
Enfermedad por CMV* hasta la semana 52	**30 (10,4)**	**35 (11,8)**
Diferencia entre tratamientos ajustada al estrato (Letermovir-Valganciclovir)† Diferencia (IC del 95%)	 -1,4 (-6,5; 3,8)‡	
* Casos de enfermedad por CMV confirmados por un comité de adjudicación independiente. † Los IC del 95% para las diferencias entre tratamientos en cuanto al porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado a los estratos con la diferencia ponderada según la media armónica del tamaño de muestra en cada grupo dentro de cada estrato (uso/no uso de inmunoterapia antilinfocítica altamente citolítica durante la inducción). ‡ En base a un margen de no inferioridad del 10%, letermovir no es inferior a valganciclovir. Criterio adoptado para los valores desconocidos: método de Fracasos Observados (OF). Con el método OF, no se consideró fracaso a los pacientes que interrumpieron el estudio de forma prematura por cualquier motivo. Nota: a los pacientes aleatorizados al grupo de letermovir se les administró aciclovir para la profilaxis del virus del herpes simple y del virus de varicela zóster. A los pacientes aleatorizados al grupo de valganciclovir se le administró un placebo a aciclovir. N=número de pacientes en cada grupo de tratamiento. n (%)=Número (porcentaje) de pacientes en cada subcategoría.		

La eficacia fue comparable entre todos los subgrupos, incluyendo sexo, edad, raza, región y el uso/no uso de inmunoterapia antilinfocítica altamente citolítica durante la inducción.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En voluntarios sanos, la farmacocinética de letermovir se ha caracterizado tras su administración oral e intravenosa. La exposición a letermovir aumentó, más de lo que debería haberlo hecho de una manera proporcional a la dosis, con la administración oral o intravenosa. El mecanismo es probablemente la saturación/autoinhibición de OATP1B1/3. La farmacocinética de letermovir también se ha caracterizado tras su administración oral e intravenosa en receptores de un TCMH (Tabla 6) y tras la administración oral en receptores de trasplante de riñón (Tabla 7).

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

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

Receptores de un TCMH
El AUC de letermovir se calculó utilizando análisis de farmacocinética poblacional con datos de Fase 3 del estudio P001 (ver Tabla 6). Las diferencias en la exposición con las distintas pautas posológicasno son clínicamente importantes; la eficacia fue similar en todo el intervalo de exposiciones observadas en P001.

Tabla 6: Valores de AUC de letermovir (ng•hr/mL) en receptores de un TCMH

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

Receptores de un trasplante de riñón
El AUC de letermovir se calculó utilizando análisis de farmacocinética poblacional con datos de Fase 3 del estudio P002 (ver Tabla 7). La eficacia fue similar en todo el intervalo de exposiciones observadas en el estudio P002.

Tabla 7: Valores de AUC de letermovir (ng•h/ml) en receptores de un trasplante de riñón

Pauta posológica	**Mediana (Intervalo de predicción del 90%)***
480 mg por vía oral, sin ciclosporina	62.200 (28.900, 145.000)
240 mg por vía oral, con ciclosporina	57.700 (26.900, 135.000)
* Las medianas y los intervalos de predicción del 90% se basan en simulaciones que utilizan el modelo de farmacocinética poblacional de Fase 3 con variabilidad interindividual. Nota: la farmacocinética de letermovir no se estudió tras la administración IV en receptores de un trasplante de riñón; sin embargo, el AUC proyectada tras la administración IV es similar al modelo de AUC esperado tras la administración IV en receptores de un TCMH (Tabla 6).	

Absorción
Letermovir se absorbió rápidamente con una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) de 1,5 a 3,0 horas y disminuyó de una manera bifásica. En receptores de un TCMH, se calculó una biodisponibilidad de letermovir de aproximadamente el 35% con una dosis de letermovir de 480 mg administrada por vía oral una vez al día sin ciclosporina. Se calculó una variabilidad interindividual de la biodisponibilidad de aproximadamente el 37%. En receptores de un trasplante de riñón, se estimó una biodisponibilidad de letermovir de aproximadamente el 60% con 480 mg de letermovir oral una vez al día administrado sin ciclosporina.

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

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
El AUC de letermovir en forma libre fue aproximadamente 81% y 4 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh [CP-B], puntuación de 7-9) y grave (clase C de

Child-Pugh [CP-C], puntuación de 10-15), respectivamente, que en los voluntarios sanos. Los cambios en la exposición a letermovir en pacientes con insuficiencia hepática moderada no son clínicamente importantes.

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

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

Después del trasplante de riñón (P002)
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, el AUC de letermovir fue aproximadamente un 12%, 27% y 35% mayor en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 60 y menor de 90 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 y menor de 60 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 15 y menor de 30 ml/min), respectivamente, comparado con los pacientes con aclaramiento de creatinina mayor o igual a 90 ml/min. Estos cambios no se consideran clínicamente importantes.

Peso
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional en voluntarios sanos, se calcula que el AUC de letermovir es un 18,7 % menor en los pacientes con un peso de 80-100 kg que en los pacientes con un peso de 67 kg. A partir de los análisis de farmacocinética poblacional en receptores de trasplante de riñón (P002), se calcula que el AUC de letermovir es un 26% menor en los pacientes con un peso mayor a 80 kg comparado con los pacientes con un peso menor o igual a 80 kg. Estas diferencias no se consideran clínicamente importantes.

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

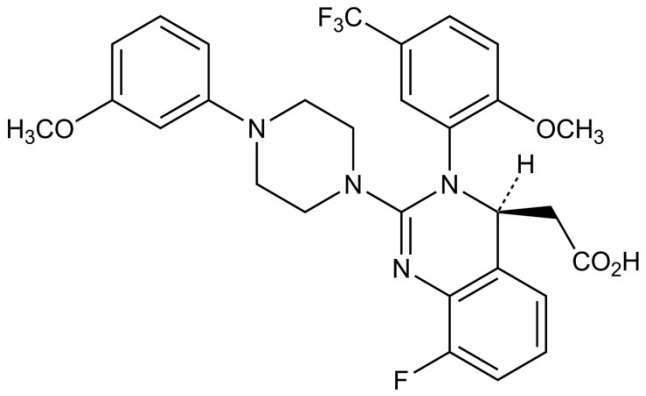
Sexo
A partir de los análisis de farmacocinética poblacional, no se observan diferencias entre hombres y mujeres en la farmacocinética de letermovir.

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

5.3 Química

Letermovir tiene una fórmula molecular de C29H28F4N4O4 y un peso molecular de 572.55. El nombre químico para letermovir es (4S)-2-{8-Fluoro-2-4[(3-metoxifenil) piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il} ácido acético. Letermovir es muy levemente soluble en agua.

La estructura química de letermovir es:



5.4 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Carcinogénesis
Un estudio de carcinogenicidad por vía oral de 6 meses de duración en ratones transgénicos RasH2 (Tg.RasH2), no mostró evidencia de carcinogénesis relevante para el ser humano hasta las dosis más altas probadas, 150 mg/kg/día y 300 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente.
Mutagénesis
Letermovir no fue genotóxico en una batería de análisis realizados *in vitro* o *in vivo*, incluidos análisis de mutagénesis microbiana, aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y un estudio de micronúcleos de ratón *in vivo*.

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

En monos a los que se administró letermovir, no hubo evidencia de toxicidad testicular según la evaluación histopatológica, la medición del tamaño de los testículos, el análisis de hormonas en sangre (hormona folículo-estimulante, inhibina B y testosterona) y la evaluación del esperma (recuento,

movilidad y morfología), con exposiciones sistémicas aproximadamente dos veces superiores al AUC en seres humanos con la DHR.

Desarrollo
En ratas, se observó toxicidad en las madres (incluida una menor ganancia de peso) con la dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces mayor que el AUC con la DHR); en las crías, se observó disminución del peso fetal con retraso de la osificación, fetos ligeramente edematosos y aumento de la incidencia de cordones umbilicales acortados; y de variaciones y malformaciones en vértebras, costillas y pelvis. No se observaron efectos en las madres ni en el desarrollo con la dosis de 50 mg/kg/día (aproximadamente 2,5 veces el AUC con la DHR).
En conejos, se observó toxicidad en las madres (incluidas muertes y abortos) con la dosis de 225 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el AUC con la DHR); en las crías, se observó un aumento de la incidencia de malformaciones y variaciones en las vértebras y las costillas.
En el estudio de desarrollo pre- y postnatal, se administró letermovir por vía oral a ratas gestantes. No se observó toxicidad para el desarrollo con la exposición más alta evaluada (2 veces el AUC con la DHR).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Recubrimiento con película
Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina (E1518)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Cera de carnauba (E903)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacénese a una temperatura no mayor a 30° C

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos de 240 mg
Caja con blíster de aluminio/aluminio. Cada caja contiene cuatro (4) blíster de 7 unidades, para un total de 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2023

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_en.pdf

APROBADO EN: REP. DOMINICANA, HONDURAS.