



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

PREVYMIS® 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 PREVYMIS® 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 240 mg (12 ml pro Durchstechflasche) Letemovir. Jeder Milliliter enthält 20 mg Letemovir.

PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 480 mg (24 ml pro Durchstechflasche) Letemovir. Jeder Milliliter enthält 20 mg Letemovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 23 mg (1,0 mmol) Natrium pro 240-mg-Durchstechflasche, entsprechend 1,15 % der maximalen Natriummenge von 2 mg, die von der WHO zur Aufnahme für einen Erwachsenen empfohlen wird.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg (2,0 mmol) Natrium pro 480-mg-Durchstechflasche, entsprechend 2,30 % der maximalen Natriummenge von 2 mg, die von der WHO zur Aufnahme für einen Erwachsenen empfohlen wird.

Jede 240-mg-Dosis (12-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 1.800 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin).

Jede 480-mg-Dosis (24-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 3.600 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin).

Zu weiteren Informationen siehe Abschnitt 4.2.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare, farblose Flüssigkeit

pH zwischen 7 und 8

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet.

Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit PREVYMIS sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten verfügt, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben.

Dosierung

PREVYMIS ist auch für die orale Anwendung (240-mg- und 480-mg-Filmtabletten) erhältlich.

PREVYMIS Tabletten und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt 480 mg einmal täglich.

Mit der Anwendung von PREVYMIS sollte nach einer HSCT begonnen werden. Mit der Anwendung von PREVYMIS kann am Tag der Transplantation begonnen werden und nicht später als 28 Tage nach der Transplantation. Mit der Anwendung von PREVYMIS kann vor oder nach dem Engraftment (Anwachsen) begonnen werden. Eine Prophylaxe mit PREVYMIS sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach Transplantation fortgeführt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letemovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Eine verlängerte Letemovir-Prophylaxe, die über 100 Tage nach Transplantation hinausgeht, kann für manche Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein (siehe Abschnitt 5.1). Die prophylaktische Anwendung mit Letemovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung.

Dosisanpassung

Wenn PREVYMIS in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS angewendet, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden.
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS abgesetzt, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS auf 480 mg einmal täglich erhöht werden.
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von PREVYMIS erforderlich.

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte sie dem Patienten so schnell wie möglich gegeben werden. Wenn es Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die vergessene Dosis ausgelassen und mit dem gewohnten Dosierungsschema fortgeführt werden. Verdoppeln Sie nicht die nächste Dosis oder geben Sie nicht mehr als die vorgeschriebene Dosis.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine altersgemäße Dosisanpassung von PREVYMIS ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung wird PREVYMIS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird PREVYMIS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von PREVYMIS empfohlen. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) mit oder ohne Dialyse ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht nachgewiesen.

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Hydroxypropylbetadex. Die erwartete klinische Exposition gegenüber Hydroxypropylbetadex bei intravenös verabreichtem Letemovir in einer Dosis von 480 mg beträgt voraussichtlich etwa 3.600 mg/Tag. Es gab keine Fälle von Nierenschäden, die durch Hydroxypropylbetadex in Studien am Menschen bei intravenös angewendetem Letemovir bei einer Behandlungsdauer bis zu 47 Tagen verursacht wurden. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min), die PREVYMIS erhielten, könnte eine Kumulation von Hydroxypropylbetadex auftreten (siehe Abschnitt 5.3). Die Serum-Kreatinin-Spiegel sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PREVYMIS bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Nur zum intravenösen Gebrauch.

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

PREVYMIS darf nur als intravenöse (i. v.) Infusion angewendet werden. PREVYMIS darf nicht als intravenöse Druck-Injektion oder Bolus angewendet werden.

Nach der Verdünnung sollte PREVYMIS als intravenöse Infusion über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter über einen Zeitraum von insgesamt etwa 60 Minuten gegeben werden. Wenden Sie den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels an.

PREVYMIS® 240 mg/-480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gemeinsame Anwendung mit Pimozid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gemeinsame Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei Kombination von Letermovir mit Ciclosporin:

Die gemeinsame Anwendung mit Dabigatran, Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung der CMV-DNA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir wurden bei Studienteilnehmern mit einem negativen CMV-DNA-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde wöchentlich bis Woche 14 nach Transplantation kontrolliert und anschließend alle 2 Wochen bis Woche 24. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letermovir beendet und eine Standardversorgung mit einer präemptiven Therapie (PET) oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letermovir-Prophylaxe eingeleitet wurde und deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 5.1).

Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Wechselwirkungen

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS und bestimmten anderen Arzneimitteln kann zu bekannten oder potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen. In einigen Fällen kann es zu folgenden Auswirkungen kommen:

- möglichen klinisch signifikanten Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gemeinsam angewendeten anderen Arzneimitteln oder Letermovir,
- signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln und damit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung des gemeinsam angewendeten Arzneimittels.

In Tabelle 1 auf Seite 4 sind Maßnahmen zur Vorbeugung oder zur Handhabung von diesen bekannten oder potenziell signifikanten Wechselwirkungen sowie Dosisempfehlungen angegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Wechselwirkungen

PREVYMIS sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind (z. B. Alfentanil, Fentanyl und Chinidin), mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann. Eine engmaschige Überwachung und/oder Dosisanpassung von gemeinsam an-

gewendeten CYP3A-Substraten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Generell wird eine engmaschigere Überwachung der Konzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus in den ersten beiden Wochen nach Beginn und nach Beendigung der Anwendung von Letermovir, sowie auch nach Änderung der Anwendungsart empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Letermovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken (siehe Abschnitt 4.5). Ein therapeutisches Monitoring (therapeutic drug monitoring, TDM) wird daher für Voriconazol und Phenytoin empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden, wie beispielsweise von vielen Statinen (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1 auf Seite 4).

Sonstige Bestandteile

PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 23 mg (oder 1,0 mmol) Natrium pro Dosis. Dies ist bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät zu berücksichtigen.

PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 46 mg (oder 2,0 mmol) Natrium pro Dosis. Dies ist bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeine Informationen über Unterschiede in der Exposition zwischen den verschiedenen Therapieregimen mit Letermovir

- Die geschätzte Letermovir-Plasmaexposition ist unterschiedlich, abhängig vom gewählten Dosierungsregime (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 5.2). Daher sind die klinischen Auswirkungen der Wechselwirkungen abhängig vom gewählten Letermovir-Therapie regime und davon, ob Letermovir mit Ciclosporin kombiniert wird oder nicht.
- Die Kombination von Ciclosporin und Letermovir kann zu stärker ausgeprägten oder zusätzlichen Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel führen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Letermovir (siehe Tabelle 1 auf Seite 4).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Letermovir

Die Elimination von Letermovir erfolgt *in vivo* über biliäre Ausscheidung und Glucuronidierung. Die relative Bedeutung dieser Eliminationswege ist nicht bekannt. Bei beiden Eliminationswegen erfolgt die aktive Aufnahme in Hepatozyten über den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/3. Nach der Aufnahme wird die Glucuronidierung von Letermovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint Letermovir wohl dem P-gp- und BCRP-vermittelten

Efflux in Leber und Darm zu unterliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Induktoren von metabolisierenden Enzymen oder Transportern

Es wird davon ausgegangen, dass die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Induktoren zu verminderten Plasmaspiegeln von Letermovir führt.

Oral angewendetes Letermovir ohne Ciclosporin:

Die gemeinsame Anwendung mit moderaten und starken Induktoren kann zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Letermovir führen.

Die gemeinsame Anwendung von oralem Letermovir mit Ciclosporin oder Letermovir i. v. mit oder ohne Ciclosporin:

Starke Induktoren können zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Letermovir führen.

- Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifabutin und Phenobarbital.
- Beispiele für moderate Induktoren sind Thioridazin, Modafinil, Ritonavir, Lopinavir, Efavirenz und Etravirin.

Zusätzliche Wirkungen anderer Arzneimittel auf Letermovir, die bei einer Kombination mit Ciclosporin relevant sind

Inhibitoren von OATP1B1 oder 3

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letermovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS und Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird eine einmal tägliche Gabe von 240 mg PREVYMIS empfohlen (siehe Tabelle 1 auf Seite 4 sowie Abschnitte 4.2 und 5.2). Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von anderen OATP1B1/3-Inhibitoren mit Letermovir und Ciclosporin.

- Beispiele für OATP1B1-Inhibitoren sind Rifampicin, Gemfibrozil, Erythromycin, Clarithromycin sowie einige Proteaseinhibitoren (Atazanavir, Lopinavir, Ritonavir, Simeprevir).

Inhibitoren von P-gp/BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, breast cancer resistance protein, BCRP)

In-vitro-Ergebnisse zeigen, dass Letermovir ein P-gp-/BCRP-Substrat ist. Es wird davon ausgegangen, dass Änderungen der Letermovir-Plasmakonzentrationen aufgrund einer Inhibition von P-gp/BCRP nicht klinisch relevant sind.

Allerdings ist Vorsicht geboten, wenn P-gp-/BCRP-Inhibitoren zusätzlich zu Letermovir in Kombination mit Ciclosporin gegeben werden.

- Beispiele für P-gp-/BCRP-Inhibitoren sind Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Verapamil, Chinidin, Fluvoxamin, Ranolazin und einige HIV-Protease-Hemmer.

Wirkung von Letermovir auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die hauptsächlich über den Stoffwechsel ausgeschieden oder durch aktiven Transport beeinflusst werden

Letermovir ist in aller Regel *in vivo* ein Induktor von Enzymen und Transportern. Im

Allgemeinen kann eine Induktion erwartet werden, außer es wird gleichzeitig ein bestimmtes Enzym oder Transporter inhibiert (siehe unten). Daher kann Letermovir potenziell zu niedrigeren Plasmakonzentrationen und möglicherweise verminderter Wirksamkeit von gemeinsam verabreichten Arzneimitteln führen, die hauptsächlich über den Metabolismus oder durch aktiven Transport eliminiert werden.

Das Ausmaß des induzierenden Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letermovir ab und davon, ob Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Der volle induzierende Effekt kann 10 bis 14 Tage nach Beginn der Anwendung von Letermovir erwartet werden. Die Zeit, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel jeweils braucht, den Steady State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist.

In vitro ist Letermovir ein Inhibitor von CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 und OAT3 bei *in vivo* relevanten Konzentrationen. *In-vivo*-Studien zur Untersuchung des Nettoeffektes auf CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 sowie auf CYP2C19 stehen zur Verfügung. Der Nettoeffekt *in vivo* auf die anderen genannten Enzyme und Transporter ist nicht bekannt. Detaillierte Informationen werden nachfolgend aufgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob Letermovir die Exposition von Piperacillin/Tazobactam, Amphotericin B und Micafungin beeinflusst. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Letermovir und diesen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Aufgrund der Induktion besteht ein theoretisches Risiko für eine Senkung der Plasmaspiegel, deren Ausmaß und klinische Bedeutung jedoch gegenwärtig nicht bekannt sind.

Über CYP3A metabolisierte Arzneimittel

In vivo ist Letermovir ein moderater Inhibitor von CYP3A. Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit oralem Midazolam (ein CYP3A-Substrat) führt zu 2- bis 3fach erhöhten Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Anwendung von PREVYMIS kann zu klinisch relevanten Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Substraten von CYP3A führen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

- Beispiele für solche Arzneimittel umfassen bestimmte Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus), HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und Amiodaron (siehe Tabelle 1 auf Seite 4). Pimozid und Mutterkornalkaloide sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Ausmaß des durch CYP3A verursachten inhibitorischen Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letermovir ab und davon, ob Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird.

Aufgrund der zeitabhängigen Inhibition und der gleichzeitigen Induktion wird der Nettoeffekt der Enzymhemmung möglicherweise erst nach 10 bis 14 Tagen erreicht. Die Zeitdauer, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel braucht, den Steady State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflus-

sen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist. Nach dem Behandlungsende dauert es 10 bis 14 Tage, bis der inhibitorische Effekt verschwunden ist. Bei einer Überwachung wird empfohlen, diese in den ersten beiden Wochen nach Beginn und Absetzen der Anwendung von Letermovir durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4) sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir.

Von OATP1B1/3 transportierte Arzneimittel

Letermovir ist ein Inhibitor von OATP1B1/3-Transportern. Die Anwendung von PREVYMIS kann zu einem klinisch relevanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Substraten von OATP1B1/3 führen.

- Beispiele für solche Arzneimittel umfassen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Fexofenadin, Repaglinid und Glibenclamid (siehe Tabelle 1 auf Seite 4). Bei Vergleich der Letermovir-Regime ohne Ciclosporin ist die Wirkung nach i. v.-Gabe ausgeprägter als nach oraler Gabe von Letermovir. Das Ausmaß der durch OATP1B1/3 vermittelten Inhibition auf andere gemeinsam angewendete Arzneimittel ist vermutlich größer, wenn PREVYMIS zusammen mit Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) angewendet wird. Dies ist zu beachten, wenn das Letermovir-Regime während der Behandlung mit einem OATP1B1/3-Substrat geändert wird.

Über CYP2C9 und/oder CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Voriconazol (ein CYP2C19-Substrat) führt zu einer signifikant verminderten Voriconazol-Plasmakonzentration, was darauf hindeutet, dass Letermovir CYP2C19 induziert. Auch CYP2C9 wird vermutlich induziert. Letermovir kann die Exposition von CYP2C9- und/oder CYP2C19-Substraten verringern, so dass möglicherweise subtherapeutische Konzentrationen erreicht werden.

- Zu diesen Arzneimitteln zählen u. a. Warfarin, Phenytoin, Voriconazol, Diazepam, Lansoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Tilidin und Tolbutamid (siehe Tabelle 1 auf Seite 4).

Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung bei oraler Anwendung von Letermovir ohne Ciclosporin nicht so ausgeprägt ist wie unter i. v.-Anwendung von Letermovir mit oder ohne Ciclosporin oder oraler Anwendung mit Ciclosporin. Dies ist zu beachten, wenn das Letermovir-Regime während der Behandlung mit einem CYP2C9- oder CYP2C19-Substrat geändert wird. Bitte beachten Sie bezüglich dem zeitlichen Verlauf der Interaktion auch die obenstehenden allgemeinen Hinweise zur Induktion.

Über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel

In vitro hemmt Letermovir CYP2C8, kann aber aufgrund seines Induktionspotenzials CYP2C8 auch induzieren. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt.

- Zu den Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C8 eliminiert werden, zählt Repaglinid (siehe Tabelle 1 auf Seite 4).

Die gemeinsame Anwendung von Repaglinid und Letermovir mit oder ohne Ciclosporin wird nicht empfohlen.

Arzneimittel, die intestinal über P-gp transportiert werden

Letermovir ist ein Induktor intestinalen P-gps. Die Anwendung von PREVYMIS kann die Plasmakonzentrationen gemeinsam angewendeter Arzneimittel, für die der intestinale P-gp-Transport eine wichtige Rolle spielt, wie z. B. bei Dabigatran und Sofosbuvir, in klinisch bedeutsamem Ausmaß verringern.

Arzneimittel, die über CYP2B6 oder UGT1A1 metabolisiert oder von BCRP oder OATP2B1 transportiert werden

Letermovir ist *in vivo* allgemein ein Induktor von CYP2B6 und UGT1A1, aber es wurde auch beobachtet, dass es *in vitro* CYP2B6, UGT1A1, BCRP und OATP2B1 inhibiert. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt. Daher können die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind, bei Kombination mit Letermovir ansteigen oder sinken. Eine zusätzliche Überwachung kann notwendig sein; beachten Sie dazu die Fachinformationen solcher Arzneimittel.

- Beispiele für CYP2B6-metabolisierte Arzneimittel sind Bupropion und Efavirenz.
- Beispiele für UGT1A1-metabolisierte Arzneimittel sind Raltegravir und Dolutegravir.
- Beispiele für BCRP-transportierte Arzneimittel sind Rosuvastatin und Sulfasalazin.
- Ein Beispiel für OATP2B1-transportierte Arzneimittel ist Celiprolol.

Arzneimittel, die über den renalen Transporter OAT3 transportiert werden

In-vitro-Daten legen nahe, dass Letermovir ein Inhibitor von OAT3 ist; daher kann Letermovir auch *in vivo* ein OAT3-Inhibitor sein. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, können ansteigen.

- Beispiele für OAT3-transportierte Arzneimittel sind Ciprofloxazin, Tenofovir, Imipenem und Cilastin.

Allgemeine Informationen

Falls aufgrund einer Anwendung von PREVYMIS Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln durchgeführt werden, sollten nach Beendigung der Anwendung von PREVYMIS die Dosen wieder neu angepasst werden. Eine Dosisanpassung kann auch bei einem Wechsel der Art der Anwendung oder des Immunsuppressivums erforderlich sein.

Tabelle 1 auf Seite 4 enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Die aufgeführten Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit PREVYMIS durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Wechselwirkungen, die unter PREVYMIS auftreten können (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln. Beachten Sie, dass die Tabelle nicht vollständig ist, aber Beispiele für klinisch relevante Wechselwirkungen aufführt. Beachten Sie auch die obenstehenden allgemeinen Informationen zu Wechselwirkungen.

Soweit nicht anders angegeben, wurden die Studien zu Wechselwirkungen mit oral gegebenem Letermovir ohne Ciclosporin durchgeführt. Bitte berücksichtigen Sie, dass das Interaktionspotenzial und die klinischen Auswirkungen unterschiedlich sein können, je nachdem, ob Letermovir oral oder i. v. angewendet wird oder ob es gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Bei Änderung der Anwendungsart oder Wechsel des Immunsuppressivums sind die Empfehlungen zu Kombinationen erneut zu beachten.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration† Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVMIS
Antimykotika		
Fluconazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Fluconazol ↔ Letermovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Posaconazol† (300 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↔ Posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol† (200 mg zweimal täglich)/ Letermovir (480 mg täglich)	↓ Voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19-Induktion)	Falls eine gemeinsame Anwendung erforderlich ist, wird ein TDM für Voriconazol in den ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letermovir sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums empfohlen#.
Virostatika		
Aciclovir† (400 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↔ Aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Valaciclovir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Valaciclovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin† (20 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Statin-bedingte Nebenwirkungen wie Myopathien sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVMIS sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg täglich nicht überschreiten#. Obwohl nicht untersucht, wird erwartet, dass bei gemeinsamer Anwendung von PREVMIS mit Ciclosporin das Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin größer ist als bei alleiniger Gabe von PREVMIS. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVMIS mit Ciclosporin ist Atorvastatin kontraindiziert.
Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen dieser Statine erheblich erhöhen. Daher wird eine Kombination mit Letermovir allein nicht empfohlen. Wenn PREVMIS in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird, ist die Anwendung dieser Statine kontraindiziert.
Fluvastatin, Pravastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (OATP1B1/3- und/oder BCRP-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Statinen erhöhen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVMIS mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich#. Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z. B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVMIS mit Ciclosporin wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist#. Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z. B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Immunsuppressiva		
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/ Letermovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-Inhibition)	Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird.
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/ Letermovir (240 mg täglich)	↑ Letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-Inhibition)	Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↔ Mycophenolsäure 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 (0,93; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sirolimus [‡] (2 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A-Inhibition) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] . Die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus sollten bei Beginn der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden. Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten. Bei Kombination von PREVYMIS mit Ciclosporin kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter PREVYMIS allein.
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-Inhibition)	Die Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/ Letermovir (80 mg zweimal täglich)	↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) Einzeldosis/ Letermovir (480 mg täglich)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere Kontrazeptiva mit systemischer Wirkung	Risiko für ↓ Konzentrationen von kontrazeptiven Steroiden	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen anderer oraler kontrazeptiver Steroide vermindern und dadurch deren Wirksamkeit beeinträchtigen. Um einen angemessenen kontrazeptiven Schutz zu gewährleisten, sollten bei oraler Kontrazeption solche Kontrazeptiva gewählt werden, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten.
Antidiabetika		
Repaglinid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ oder ↓ Konzentrationen von Repaglinid (CYP2C8-Induktion, CYP2C8- und OATP1B-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Repaglinid erhöhen oder senken (der Nettoeffekt ist nicht bekannt). Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen. Falls PREVYMIS auch gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist aufgrund der zusätzlichen OATP1B-Inhibition durch Ciclosporin zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Repaglinid ansteigen. Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen [#] .

Fortsetzung Tabelle 1

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Antidiabetika		
Glibenclamid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von Glibenclamid (OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Glibenclamid erhöhen. Eine engmaschige Überwachung der Glucose-Konzentrationen wird während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungsempfehlungen zu beachten.
Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)		
Phenytoin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Phenytoin (CYP2C9/19-Induktion) ↓ Konzentrationen von Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Phenytoin senken. Bei gemeinsamer Anwendung von Phenytoin mit PREVYMIS sollten die Phenytoin-Konzentrationen engmaschig überwacht werden. Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir wird ein TDM empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums. Die Verringerung der Konzentration von Letermovir kann zu einem Verlust der Wirksamkeit führen.
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Warfarin (CYP2C9-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Warfarin senken. Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit PREVYMIS sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden [#] . Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Dabigatran (intestinale P-gp-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Dabigatran senken und seine Wirksamkeit vermindern. Aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran ist die gemeinsame Anwendung zu vermeiden. Bei Kombination von PREVYMIS mit Ciclosporin ist Dabigatran kontraindiziert.
Sedativa		
Midazolam (1 mg Einzeldosis i. v.)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	↑ Midazolam i.v.: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17)	Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Midazolam sollte eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden [#] . Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Midazolam kann größer sein, wenn Midazolam oral gemeinsam mit Letermovir in klinischer Dosis gegeben wird, als bei der untersuchten Dosis.
Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/ Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	oral: AUC 2,25 (2,04; 2,49) C _{max} 1,72 (1,54; 1,92) (CYP3A-Inhibition)	
Opioidagonisten		
Beispiele: Alfentanil, Fentanyl	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von über CYP3A metabolisierten Opioiden (CYP3A-Inhibition)	Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich der mit diesen Arzneimitteln assoziierten Nebenwirkungen wird während einer gemeinsamen Anwendung empfohlen. Eine Dosisanpassung der über CYP3A metabolisierten Opiode kann erforderlich sein [#] (siehe Abschnitt 4.4). Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin kann das Ausmaß der Erhöhung der Plasmakonzentrationen der über CYP3A metabolisierten Opiode noch größer sein. Eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer länger anhaltenden Sedierung sollte während der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration† Mittelwert (90% Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Antiarrhythmika		
Amiodaron	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentration von Amiodaron (hauptsächlich CYP3A-Inhibition und CYP2C8-Inhibition oder -Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron erhöhen. Bei gemeinsamer Anwendung wird eine regelmäßige Überwachung von mit Amiodaron assoziierten Nebenwirkungen empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS sollten die Konzentrationen von Amiodaron regelmäßig kontrolliert werden#.
Chinidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentration von Chinidin (CYP3A-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Chinidin erhöhen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte während der Anwendung von PREVYMIS mit Chinidin erfolgen. Beachten Sie dazu die entsprechende Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4)#.
Kardiovaskuläre Arzneimittel		
Digoxin† (0,5 mg Einzeldosis)/ Letermovir (240 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp-Induktion)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Protonenpumpen-Hemmer		
Omeprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Omeprazol (Induktion von CYP2C19) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten senken. Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
Pantoprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Pantoprazol (vermutlich aufgrund der Induktion von CYP2C19) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten senken. Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
<p>* Diese Tabelle ist nicht vollständig. † ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg ↔ = keine klinisch relevante Veränderung ‡ Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letermovir auf das gemeinsam angewendete Arzneimittel. # Beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen.</p>		

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Letermovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

PREVYMIS wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Letermovir in die Muttermilch übertritt.

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letermovir in die Muttermilch übertritt.

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens für das Kind und des Vorteils der Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abzustillen ist oder die Anwendung von PREVYMIS zu beenden ist bzw. auf die Anwendung verzichtet wird.

Fertilität

Bei Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität. Eine irreversible testikuläre Toxizität und eine Beeinträchtigung der Fertilität wurden bei männlichen Ratten beobachtet, jedoch nicht bei männlichen Mäusen oder männlichen Affen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PREVYMIS kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Studienteilnehmern wurden während der Behandlung mit PREVYMIS Ermüdung (Fatigue) und Schwindel (Vertigo) berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung der Sicherheit von PREVYMIS beruht auf einer klinischen

Phase-III-Studie (P001), in der Empfänger einer HSCT PREVYMIS oder Placebo über 14 Wochen nach Transplantation erhielten und hinsichtlich der Sicherheit bis Woche 24 nach Transplantation nachbeobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmer in der PREVYMIS Gruppe und häufiger als unter Placebo auftraten, waren Übelkeit (7,2 %), Diarrhö (2,4 %) und Erbrechen (1,9 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die zum Absetzen von PREVYMIS führten, waren Übelkeit (1,6 %), Erbrechen (0,8 %) und abdominaler Schmerz (0,5 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Studienteilnehmern beschrieben, die PREVYMIS in klinischen Studien erhielten. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) oder sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 2

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit PREVYMIS beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen PREVYMIS in Dosen von 720 mg/Tag bis 1.440 mg/Tag. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem unter der klinischen Dosis von 480 mg/Tag. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierungen mit PREVYMIS. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Es ist unbekannt, ob eine Dialyse zu einer nennenswerten Eliminierung von PREVYMIS aus der systemischen Zirkulation führen wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende Antivirale, ATC-Code: J05AX18

Tabelle 2: Unter PREVYMIS beschriebene Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Veränderung der Geschmackswahrnehmung, Kopfschmerz
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Schwindel (Vertigo)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich	abdominaler Schmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Kreatinin im Blut erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Ermüdung (Fatigue), peripheres Ödem

Wirkmechanismus

Letermovir hemmt den CMV-DNA-Terminase-Komplex, welcher für die Spaltung und Verpackung viraler Nachkommen-DNA erforderlich ist. Letermovir beeinflusst die Bildung von Genomen einheitlicher Länge und beeinträchtigt die Virion-Reifung.

Antivirale Aktivität

Der mediane EC₅₀-Wert von Letermovir betrug gegenüber einer Sammlung von klinischen CMV-Isolaten in einem Infektions-Zellkulturmodell 2,1 nM (Bereich 0,7 nM bis 6,1 nM; n = 74).

Virale Resistenz

In Zellkulturen

Die CMV-Gene UL56 und UL89 kodieren die Untereinheiten der CMV-DNA-Terminase. CMV-Mutanten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Letermovir wurden in Zellkulturen bestätigt. Die Mutationen betreffen UL56 und kommen in Aminosäureresten zwischen 231 und 369 vor (V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325W, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). Die EC₅₀-Werte dieser Mutationen sind 13- bis 8.262fach höher als die für das Wildtyp-Referenzvirus. Es gibt keine bekannten Letermovir-Resistenz-Mutationen, die sich auf UL89 beziehen.

In klinischen Studien

In einer Phase-IIb-Studie, in der Letermovir-Dosen von 60, 120 oder 240 mg/Tag oder Placebo bis zu 84 Tage bei 131 HSCT-Empfängern untersucht wurden, wurde eine DNA-Sequenzanalyse einer ausgewählten Region von UL56 (Aminosäuren 231 bis 369) an Proben von 12 mit Letermovir behandelten Studienteilnehmern

durchgeführt, bei denen die Prophylaxe versagt hatte und für die Proben zur Analyse zur Verfügung standen. Ein Studienteilnehmer (der 60 mg/Tag erhielt) wies eine Letermovir-resistente genotypische Variante (GV) (V236M) auf.

In einer Phase-III-Studie (P001) wurde die DNA-Sequenzanalyse der gesamten kodierenden Regionen von UL56 und UL89 von 22 Proben von mit Letermovir behandelten Studienteilnehmern in der FAS-Population durchgeführt, bei denen die Prophylaxe versagt hatte und für die Proben zur Analyse zur Verfügung standen. Ein Studienteilnehmer wies eine Letermovir-resistente GV (V236M) auf.

Kreuzresistenz

Eine Kreuzresistenz mit Arzneimitteln mit einem anderen Wirkmechanismus ist unwahrscheinlich. Letermovir ist vollständig wirksam gegen Viruspopulationen mit Substitutionen, die eine Resistenz gegen CMV-DNA-Polymerase-Hemmer (Ganciclovir, Cidofovir und Foscarnet) bedingen. Diese DNA-Polymerase-Hemmer sind vollständig wirksam gegen Viruspopulationen mit Substitutionen, die Resistenz gegen Letermovir bedingen.

Kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Letermovir in Dosen von bis zu 960 mg i.v. auf das QTc-Intervall wurde in einer umfassenden randomisierten, mit Einzeldosen durchgeführten, Placebo- und Verum-kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg, oral) 4-phasischen Crossover-QT-Studie an 33 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Bei i.v.-Gabe von 960 mg führte Letermovir zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls, wobei die Plasmakonzentrationen ca. 2fach



höher waren als bei einer 480 mg i.v.-Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT)

Zur Beurteilung der Letemovir-Prophylaxe als präventive Strategie gegen CMV-Reaktivierungen oder -Erkrankungen wurde die Wirksamkeit von Letemovir in einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (P001) bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen HSCT untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert (2:1) entweder Letemovir in einer Dosis von 480 mg einmal täglich angepasst auf 240 mg bei gemeinsamer Gabe mit Cyclosporin oder Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und anhand des Risikos (hoch vs. niedrig) für eine CMV-Reaktivierung zum Zeitpunkt des Einschlusses der Studienteilnehmer. Die Behandlung mit Letemovir wurde nach HSCT (Tag 0–28 nach Transplantation) begonnen und bis Woche 14 nach der Transplantation fortgesetzt. Letemovir wurde entweder oral oder i.v. verabreicht; die Dosierung von Letemovir war die gleiche und unabhängig von der Art der Anwendung. Die Studienteilnehmer wurden bis einschließlich Woche 24 nach der Transplantation und anschließend kontinuierlich bis Woche 48 bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts nachbeobachtet.

Die Studienteilnehmer wurden bis Woche 14 nach der Transplantation wöchentlich und bis Woche 24 nach der Transplantation alle 2 Wochen auf CMV-DNA untersucht, wobei eine präemptive Standardversorgung eingeleitet wurde, wenn die CMV-DNA-ämie als klinisch signifikant angesehen wurde. Die Studienteilnehmer wurden dann bis Woche 48 nach Transplantation nachbeobachtet.

Von den 565 behandelten Studienteilnehmern erhielten 373 Studienteilnehmer Letemovir (darunter 99 Studienteilnehmer, die mindestens eine i.v.-Dosis erhielten) und 192 Placebo (darunter 48 Studienteilnehmer, die mindestens eine i.v.-Dosis erhielten). Die mediane Dauer bis zum Beginn der Letemovir-Anwendung betrug 9 Tage nach Transplantation. Bei 37% der Studienteilnehmer war das Engraftment zu Studienbeginn erfolgt. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre (Bereich: 18 bis 78 Jahre); 56 Studienteilnehmer (15,0%) waren mindestens 65 Jahre alt; 58% waren männlich; 82% waren weiß; 10% waren asiatischer Herkunft; 2% schwarz oder afrikanischer Herkunft und 7% hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft. Zu Studienbeginn erhielten 50% der Studienteilnehmer ein myeloablatives Regime, 52% erhielten Cyclosporin und 42% erhielten Tacrolimus. Die häufigsten primären Gründe für die Transplantation waren akute myeloidische Leukämie (38%), myeloblastisches Syndrom (15%) und Lymphom (13%). 12% der Studienteilnehmer waren zu Studienbeginn CMV-DNA-positiv.

Zu Studienbeginn hatten 31% der Studienteilnehmer ein hohes Risiko für eine Reakti-

Tabelle 3: P001: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern ((NC = F)-Ansatz, FAS-Population)

Parameter	Letemovir	Placebo
	(N = 325)	(N = 170)
	n (%)	n (%)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Anteil der Studienteilnehmer mit Prophylaxe-Versagen bis Woche 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Gründe für das Prophylaxe-Versagen†		
Klinisch signifikante CMV-Infektion	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNA-ämie mit erforderlicher Anti-CMV-PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-Endorganerkrankung	5 (1,5)	3 (1,8)
Studienabbruch	56 (17,2)	27 (15,9)
Fehlendes Ergebnis	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-adjustierter Anwendungsunterschied (Letemovir-Placebo)§		
Unterschied (95% KI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
p-Wert	< 0,0001	

† Die Kategorien für ein Prophylaxeversagen schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge.

§ 95% KI und p-Wert für die Behandlungsunterschiede bezüglich des prozentualen Ansprechens wurden unter Verwendung der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei der Unterschied nach dem harmonischen Mittel der Stichprobengröße pro Studienarm für jede Schicht (hohes oder geringes Risiko) gewichtet wurde. Für die Abklärung der statistischen Signifikanz wurde ein 1-seitiger p-Wert $\leq 0,0249$ verwendet.

FAS = Vollständiger Analysesatz (full analysis set); FAS umfasst randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und schließt Studienteilnehmer mit nachweisbarer CMV-DNA vor Studienbeginn aus. Ansatz zur Handhabung fehlender Werte: Non-Completer = Failure (NC = F)-Ansatz. Unter Verwendung des (NC = F)-Ansatzes wurde ein Versagen definiert als alle Studienteilnehmer mit einer klinisch signifikanten CMV-Infektion, oder die die Studie vorzeitig abbrachen oder für die keine Ergebnisse bis Woche 24 nach Transplantation vorlagen.

N = Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.

n (%) = Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subgruppe.

Anmerkung: Der Anteil der Studienteilnehmer mit nachweisbarer viraler CMV-DNA an Tag 1, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten, betrug bis Woche 24 nach Transplantation 64,6% (31/48) in der Letemovir-Gruppe im Vergleich zu 90,9% (20/22) in der Placebo-Gruppe. Der geschätzte Unterschied (95% KI für den Unterschied) betrug -26,1% (-45,9%; -6,3%), mit einem einseitigen nominalen p-Wert von $< 0,0048$.

vierung, definiert durch eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Bezüglich des humanen Leukozyten-Antigens (HLA) verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden drei HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B oder -DR, haplo-identischer Spender; nicht verwandter Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B, -C und -DRB1; Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle; Verwendung von ex vivo T-Zell-depletierten Transplantaten; Graft-Versus-Host-Krankheit (GVHD) Grad 2 oder höher, die systemische Kortikosteroide erfordert.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der klinisch signifikanten CMV-Infektion wurde in P001 definiert durch die Häufigkeit einer CMV-DNA-ämie mit erforderlicher präemptiver Anti-CMV-Therapie (PET) oder durch das Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung. Es wurde nach dem Non-Completer = Failure (NC = F)-Ansatz vorgegangen, wonach jeder Studienteilnehmer als Prophylaxeversager galt, der die Studie vor Woche 24 nach Transplantation abbrach oder bei

dem in Woche 24 nach Transplantation kein Ergebnis vorlag.

Letemovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo, siehe Tabelle 3. Der geschätzte Anwendungsunterschied von -23,5% war statistisch signifikant (einseitiger p-Wert $< 0,0001$).

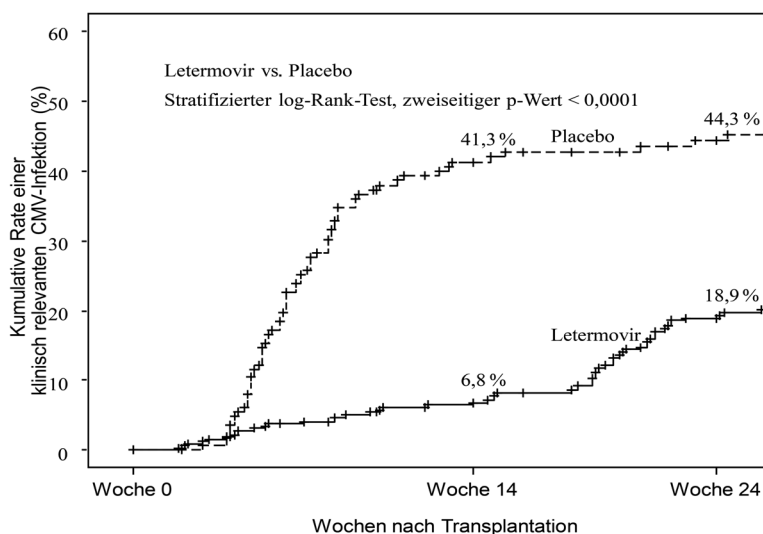
Zu den Faktoren, die mit einer CMV-DNA-ämie nach Woche 14 nach Transplantation bei Letemovir-behandelten Studienteilnehmern assoziiert waren, zählten ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung zu Studienbeginn, GVHD und Anwendung von Kortikosteroiden sowie ein CMV-seronegativer Spenderstatus.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 10

Zwischen den PREVYMIS und Placebogruppen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Engraftment oder der Zeit bis zu deren Auftreten.

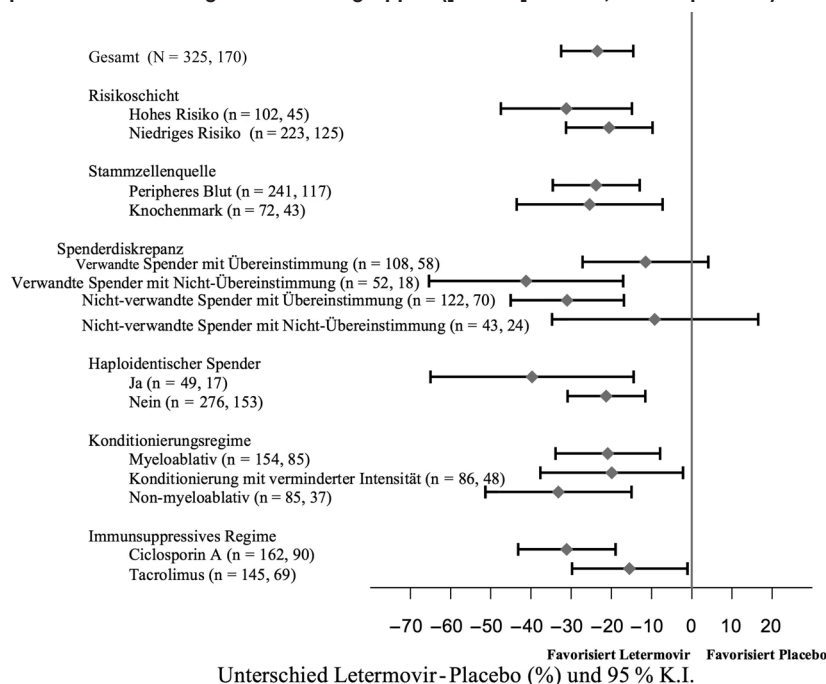
In Bezug auf geringes und hohes Risiko einer CMV-Reaktivierung, konditionierende Regime und begleitende immunsuppressive Regime erwies sich Letemovir in allen Subgruppen durchweg als wirksamer (siehe Abbildung 2 auf Seite 10).

Abbildung 1: P001: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zur Einleitung einer Anti-CMV-PET oder dem Ausbruch einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach Transplantation bei HSCT-Empfängern (FAS-Population)



Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Risiko		
— Letemovir	325	270
- - - Placebo	170	85
		212
		70

Abbildung 2: P001: Forest-Diagramm des Anteils an Studienteilnehmern mit Einleitung einer Anti-CMV-PET oder einer CMV-Endorganerkrankung bis Woche 24 nach Transplantation nach ausgewählten Subgruppen ((NC = F)-Ansatz, FAS-Population)



Non-Completer = Failure (NC = F). Unter Verwendung des ((NC = F)-Ansatzes: Alle Studienteilnehmer, die die Studie vor Woche 24 nach Transplantation abbrachen oder für die keine Ergebnisse in Woche 24 nach Transplantation vorlagen, wurden als Therapieversager gezählt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung, die Ergebnisse von Studien mit PREVYMIS zur Prophylaxe von Cytomegalievirus-Reaktivierung und -Erkrankung in einer oder mehreren Untergruppen bei Kindern und Jugendlichen vorzulegen, aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Information zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Letemovir wurde nach oraler und i.v.-Gabe bei gesunden Studienteilnehmern und HSCT-Empfängern untersucht. Die Letemovir-Exposition erhöhte sich stärker als dosisproportional sowohl bei oraler als auch bei i.v.-Gabe. Der Mechanismus besteht wahrscheinlich in einer Sättigung/Autoinhibition von OATP1B1/3.

Bei gesunden Studienteilnehmern lagen die geometrischen mittleren Steady-State-AUC- und C_{max}-Werte bei 71.500 ng • h/ml bzw. 13.000 ng/ml bei oraler Gabe von 480 mg Letemovir einmal täglich.

Letemovir erreichte einen Steady State innerhalb von 9 bis 10 Tagen mit einem Kumulationsverhältnis von 1,2 für AUC und 1,0 für C_{max}.

Bei HSCT-Empfängern wurde die AUC von Letemovir unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen(PK)-Analysen mittels Phase-III-Daten geschätzt (siehe Tabelle 4). Die Unterschiede bezüglich der Exposition sind für alle Behandlungsregime klinisch nicht relevant; die Wirksamkeit war über den Bereich der in P001 beobachteten Expositionen hinweg gleich bleibend.

Tabelle 4: Letemovir AUC (ng•h/ml)-Werte bei HSCT-Empfängern

Behandlungsregime	Median (90 % Vorher-sageintervall)*
480 mg oral, ohne Ciclosporin	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg i. v., ohne Ciclosporin	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg oral, mit Ciclosporin	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg i. v., mit Ciclosporin	70.300 (46.200, 106.000)

* Populationsbasierte Post-hoc-Vorhersagen aus der populationsbasierten PK-Analyse mittels Phase-III-Daten

Resorption

Letemovir wurde rasch resorbiert mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) von 45 Minuten bis 2,25 Stunden und nahm biphasisch ab. Bei HSCT-Empfängern wurde die Bioverfügbarkeit von Letemovir bei oraler Gabe von 480 mg Letemovir einmal täglich ohne Ciclosporin auf etwa 35 % geschätzt. Die inter-individuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit wurde auf etwa 37 % geschätzt.

Wirkung von Ciclosporin

Bei HSCT-Empfängern erhöhte die gemeinsame Anwendung mit Ciclosporin die Plasmakonzentrationen von Letemovir durch eine Inhibition von OATP1B. Bei oraler Gabe von 240 mg Letemovir einmal täglich und gemeinsamer Anwendung mit Ciclosporin wurde die Bioverfügbarkeit von Letemovir bei Patienten auf etwa 85 % geschätzt.

Wenn Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin gegeben wird, beträgt die empfohlene Letemovir-Dosis 240 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Nahrung

Bei gesunden Studienteilnehmern hatte die orale Einnahme von 480 mg Letemovir als Einzeldosis mit einer Standardmahlzeit mit hohem Fett- und hohem Kaloriengehalt keine Auswirkung auf die Gesamtexposition (AUC) und führte zu einer etwa 30%-igen



Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen (C_{max}) von Letermovir. Letermovir kann oral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, wie es in den klinischen Studien der Fall war (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen bei HSCT-Empfängern nach intravenöser Verabreichung auf 45,5 l geschätzt.

In vitro ist Letermovir, unabhängig vom untersuchten Konzentrationsbereich (3 bis 100 mg/l), größtenteils (98,2 %) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Bei niedrigeren Konzentrationen wurde eine Sättigung beobachtet. Die Blut-Plasma-Verteilung von Letermovir beträgt 0,56 und ist unabhängig von dem *in vitro* untersuchten Konzentrationsbereich (0,1 bis 10 mg/l).

In präklinischen Verteilungsstudien wird Letermovir auf Organe und Gewebe verteilt, wobei die höchsten Konzentrationen im Magen-Darm-Trakt, im Gallengang und in der Leber und in niedrigen Konzentrationen im Gehirn beobachtet wurden.

Biotransformation

Der Hauptanteil der mit Letermovir verwandten Komponenten liegt im Plasma in unveränderter Form vor (96,6 %). Es werden keine wesentlichen Metaboliten im Plasma nachgewiesen. Letermovir wird teilweise durch Glucuronidierung, die durch UGT1A1/1A3 vermittelt wird, eliminiert.

Elimination

Bei gesunden Studienteilnehmern beträgt die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit von Letermovir etwa 12 Stunden bei i.v.-Gabe von 480 mg Letermovir. Die Haupteliminationswege von Letermovir sind die biliäre Exkretion sowie die direkte Glucuronidierung. Dieser Prozess umfasst die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und 3 gefolgt von einer durch UGT1A1/3 katalysierten Glucuronidierung.

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird die scheinbare Steady-State-CL von Letermovir nach intravenöser Verabreichung von 480 mg bei HSCT-Empfängern auf 4,84 l/h geschätzt. Die interindividuelle Variabilität für CL wird auf 24,6 % geschätzt.

Exkretion

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Letermovir wurden 93,3 % der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Letermovir wurde hauptsächlich als unveränderte Ausgangssubstanz, in geringerer Menge (6 % der Dosis) als Acylglucuronid-Metabolit, biliär in den Faeces ausgeschieden. Das Acylglucuronid ist in den Faeces instabil. Die Urinausscheidung von Letermovir war vernachlässigbar (< 2 % der Dosis).

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die AUC von ungebundenem Letermovir war bei Studienteilnehmern mit moderater (Child-Pugh-Klasse B [CP-B], Score von 7–9) Leberfunktionsstörung etwa 81 % und schwerer (Child-Pugh-Klasse C [CP-C],

Score von 10–15) Leberfunktionsstörung etwa 4fach höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition bei Studienteilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind klinisch nicht relevant.

Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung in Kombination mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist mit ausgeprägten Erhöhungen der Exposition von ungebundenem Letermovir zu rechnen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die AUC von ungebundenem Letermovir war bei Studienteilnehmern mit moderater (eGFR von 31,0 bis 56,8 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung etwa 115 % und mit schwerer (eGFR von 11,9 bis 28,1 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung etwa 81 % höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition aufgrund von moderaten oder schweren Nierenfunktionsstörungen gelten als klinisch nicht relevant. Es wurden keine Studienteilnehmer mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

Gewicht

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird die AUC von Letermovir bei Studienteilnehmern mit einem Gewicht von 80–100 kg um 18,7 % niedriger geschätzt als bei Patienten mit einem Gewicht von 67 kg. Dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant.

Ethnische Zugehörigkeit

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen wird die AUC von Letermovir bei Asiaten im Vergleich zu Weißen um 33,2 % höher geschätzt. Diese Änderung ist klinisch nicht relevant.

Geschlecht

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen bestehen zwischen Frauen und Männern bezüglich Letermovir keine pharmakokinetischen Unterschiede.

Ältere Patienten

Unter Verwendung von populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Letermovir. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Eine irreversible testikuläre Toxizität wurde nur bei Ratten bei systemischer Exposition (AUC) beobachtet, die einer \geq 3fachen Exposition der beim Menschen empfohlenen Dosis (recommended human dose = RHD) entspricht. Charakteristisch für diese Toxizität waren eine Degeneration der Samenleiter und Oligospermie sowie Debris in den Nebenhoden einhergehend mit verminderter Hoden- und Nebenhodengewicht. Es gab keine testikuläre Toxizität bei Ratten bei Expositionen (AUC), die den Expositionen beim Menschen unter RHD ähnlich waren. Bei Gabe höchster getesteter Dosen, die dem bis zu 4-Fachen bzw. 2-Fachen der RHD entsprechen, wurde bei Mäusen und Affen keine testikuläre Toxizität beob-

achtet. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

Es ist bekannt, dass Hydroxypropylbetadex bei Ratten eine Vakuolisierung in den Nieren verursachen kann, wenn es intravenös in Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag gegeben wird. Eine Vakuolisierung wurde in den Nieren von Ratten beobachtet, die Letermovir i.v. erhielten, das mit 1.500 mg/kg/Tag Hydroxypropylbetadex, einem Cyclodextrin, zubereitet war.

Karzinogenese

Karzinogenitätsstudien mit Letermovir wurden nicht durchgeführt.

Mutagenese

Letermovir zeigte in einer Reihe von *in-vitro*- oder *in-vivo*-Assays, einschließlich mikrobieller Mutagenese-Assays, Chromosomenaberrationstests in chinesischen Hamsterovarialzellen und in einer *in-vivo*-Maus-Mikronukleus-Studie, keine Genotoxizität.

Reproduktion

Fertilität

In Studien zur Fertilität und zur frühembryonalen Entwicklung an der Ratte zeigte Letermovir keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität. Bei männlichen Ratten wurden bei systemischen Expositionen \geq 3fach der AUC beim Menschen unter RHD reduzierte Spermienkonzentration, reduzierte Spermienmotilität und verminderte Fertilität beobachtet (siehe Allgemeine Toxikologie).

Bei Affen, die Letermovir erhielten, gab es bei systemischen Expositionen von etwa dem 2-Fachen der AUC beim Menschen unter RHD anhand der histopathologischen Beurteilung, der Messung der Hodengröße, der Blut-Hormon-Analyse (follikelstimulierendes Hormon, Inhibin B und Testosteron) und der Spermienuntersuchung (Spermienzahl, -motilität und -morphologie) keinen Hinweise auf testikuläre Toxizität.

Entwicklung

Bei Ratten wurde eine Toxizität bei den Muttertieren (einschließlich Verringerung der Körpergewichtszunahme) bei 250 mg/kg/Tag beobachtet (entsprechend etwa das 11-Fache der AUC unter RHD); bei den Nachkommen wurden ein vermindertes Fetalgewicht mit verzögerter Verknöcherung, leicht ödematösen Feten und eine erhöhte Inzidenz verkürzter Nabelschnüre sowie Veränderungen und Fehlbildungen an Wirbeln, Rippen und Becken beobachtet. Bei Dosen von 50 mg/kg/Tag (etwa das 2,5-Fache der AUC unter RHD) wurden keine Effekte auf die Muttertiere oder auf die Entwicklung der Nachkommen beobachtet.

Bei Kaninchen wurde eine Toxizität bei den Muttertieren (einschließlich Mortalität und Aborte) bei 225 mg/kg/Tag beobachtet (etwa das 2-Fache der AUC unter RHD); bei den Nachkommen wurde eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen und Veränderungen der Wirbel und Rippen beobachtet.

In der prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde Letermovir trächtigen Ratten oral verabreicht. Es wurde keine Entwicklungstoxizität bis zur höchsten getesteten Exposition beobachtet (2-Faches der AUC unter RHD).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin)
 Natriumchlorid
 Natriumhydroxid (E 524)
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatible Arzneimittel
 PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist physikalisch inkompatibel mit Amiodaronhydrochlorid, Amphotericin B (liposomal), Aztreonam, Cefepimhydrochlorid, Ciprofloxacin, Cyclosporin, Diltiazemhydrochlorid, Filgrastim, Gentamicinsulfat, Levofloxacin, Linezolid, Lorazepam, Midazolam HCl, Mycophenolatmofetilhydrochlorid, Ondansetron, Palonosetron.

Dieses Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Inkompatible intravenöse Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien
 PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist inkompatibel mit einem Polyurethan-haltigen i.v.-Infusionssetschlauch.

Dieses Arzneimittel darf nur mit den in Abschnitt 6.6 genannten intravenösen Infusionsbeuteln und Materialien von Infusionssets angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 30 Monate
 Nach Anbruch: Unmittelbar zu verwenden

Lagerung der verdünnten Lösung

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 48 Stunden bei 25 °C und für 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unmittelbar zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen für die Temperatur einzuhalten. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für die Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas Typ I (30 ml) mit einem 20 mm fluorummantelten Chlorbutylstopfen mit Aluminium flip-off Verschluss mit 12 ml (mittelgrüner Verschluss) oder 24 ml (dunkelblauer Verschluss) Lösung. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

PREVYMIS Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Zubereitung

Die Anweisungen für Zubereitung und Anwendung sind für beide Dosen gleich.

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der intravenösen Anwendung verdünnt werden.

Den Inhalt der Durchstechflasche vor der Verdünnung auf Verfärbungen und Partikel überprüfen. PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung. Die Durchstechflasche nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

Die Durchstechflasche von PREVYMIS nicht schütteln.

Den Inhalt einer Einzeldosis-Durchstechflasche (entweder 12 ml für eine 240-mg-Dosis oder 24 ml für eine 480-mg-Dosis) von PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einen mit 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) und Dextrose 50 mg/ml (5 %) vorgefüllten Infusionsbeutel geben und die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Nicht schütteln.

Einmal verdünnt, ist die Lösung von PREVYMIS klar und farblos bis gelb. Farbvarianten in diesem Bereich beeinträchtigen die Qualität des Arzneimittels nicht. Die verdünnte Lösung sollte vor der Anwen-

dung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden, immer wenn Lösung und Behältnis dies zulassen. Die Lösung ist zu verwerfen, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel beobachtet werden. Wird eine Durchstechflasche zu einem 250-ml-Infusionsbeutel gegeben, betragen die endgültigen Konzentrationen von Letermovir 0,9 mg/ml (für die 240-mg-Dosis) und 1,8 mg/ml (für die 480-mg-Dosis).

Anwendung

Siehe Abschnitt 4.2.

Kompatible intravenöse Lösungen und andere Arzneimittel

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)- und Dextrose 50 mg/ml (5 %)-Lösungen kompatibel.

PREVYMIS darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmittelkombinationen mit Ausnahme der nachstehend aufgeführten über denselben intravenösen Zugang (oder dieselbe Kanüle) verabreicht werden.

Siehe Tabellen unten

Kompatible intravenöse Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

PREVYMIS ist kompatibel mit den folgenden intravenösen Infusionsbeuteln und Infusionsset-Materialien. Alle nachstehend nicht aufgeführten intravenösen Infusionsbeutel oder Infusionsset-Materialien dürfen nicht verwendet werden.

Liste der kompatiblen Arzneimittel für die Zubereitung von PREVYMIS und Arzneimittel* in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)

• Ampicillin-Natrium	• Fluconazol
• Ampicillin-Natrium/Sulbactam-Natrium	• Humanes Insulin
• Antithymocytenglobulin	• Magnesiumsulfat
• Caspofungin	• Methotrexat
• Daptomycin	• Micafungin
• Fentanylcitrat	

* Beachten Sie die jeweilige Fachinformation, um sich über die Kompatibilität bei gleichzeitiger Anwendung zu vergewissern.

Liste der kompatiblen Arzneimittel für die Zubereitung von PREVYMIS und Arzneimittel* in Dextrose 50 mg/ml (5 %)

• Amphotericin B (Lipidkomplex) [†]	• Hydrocortison-Natriumsuccinat
• Anidulafungin	• Morphinsulfat
• Cefazolin-Natrium	• Norepinephrin-Bitartrat
• Ceftarolin	• Pantoprazol-Natrium
• Ceftriaxon-Natrium	• Kaliumchlorid
• Doripenem	• Kaliumphosphat
• Famotidin	• Tacrolimus
• Folsäure	• Telavancin
• Ganciclovir-Natrium	• Tigecyclin

* Beachten Sie die jeweilige Fachinformation, um sich über die Kompatibilität bei gleichzeitiger Anwendung zu vergewissern.

[†] Amphotericin B ist als Lipidkomplex mit PREVYMIS kompatibel. Mit liposomalem Amphotericin B ist PREVYMIS jedoch nicht kompatibel (siehe Abschnitt 6.2).

**Intravenöse Infusionsbeutelmaterialien**

Polyvinylchlorid (PVC), Ethylvinylacetat (EVA) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

Infusionsset-Materialien

PVC, Polyethylen (PE), Polybutadien (PBD), Silikonkautschuk (SR), Styrol-Butadien-Copolymer (SBC), Styrol-Butadien-Styrol-Copolymer (SBS), Polystyrol (PS)

Weichmacher

Diethylhexylphthalat (DEHP), Tris(2-ethylhexyl)trimellitat (TOTM), Butylbenzylphthalat (BBP)

Katheter

Strahlenundurchlässiges Polyurethan

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

FACH-9000275-0001

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt