



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-77075309-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-77075309-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PREVYMIS / LETERMOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LETERMOVIR 240 mg – 480 mg; SOLUCION INYECTABLE, LETERMOVIR 20 mg/ml; aprobado por Certificado N° 59.000.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PREVYMIS / LETERMOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LETERMOVIR 240 mg – 480 mg; SOLUCION INYECTABLE, LETERMOVIR 20 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-75259806-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-75260030-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.000 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-77075309-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

**INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR**

**PREVMIS®**

**LETERMOVIR**

Comprimidos recubiertos 240 - 480 mg – Vía oral

Solución inyectable 240 mg/12 mL (20 mg/mL) - 480 mg/24 mL (20 mg/mL) – Vía endovenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de PREVMIS 240 mg contiene: **Letermovir 240 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 292 mg; Croscarmelosa sódica 30 mg; Povidona 25 20 mg; Dióxido de silicio coloidal 12 mg; Estearato de magnesio 6 mg. Recubrimiento: Opadry® II 39K120004\* 18 mg; Cera carnauba 0,024 mg.

Cada comprimido recubierto de PREVMIS 480 mg contiene: **Letermovir 480 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 584 mg; Croscarmelosa sódica 60 mg; Povidona 25 40 mg; Dióxido de silicio coloidal 24 mg; Estearato de magnesio 12 mg. Recubrimiento: Opadry® II 39K140009\* 29 mg; Cera carnauba 0,036 mg.

\*Composición de Opadry®: Lactosa monohidrato; Hipromelosa 2910; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo (solo para los comprimidos de 480 mg).

PREVMIS también está disponible como solución inyectable para infusión intravenosa de 240 mg o 480 mg.

Cada mL de PREVMIS solución inyectable contiene: **Letermovir 20 mg**. Excipientes: Hidroxipropilbetadex 150 mg; Cloruro de sodio 3,10 mg; Hidróxido de sodio 1,20 mg c.s.p. pH 7.5; Agua para inyectable c.s.p 1 mL.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Según código ATC se clasifica como: Antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa - J05AX18.

**INDICACIONES**

**Adultos**

PREVMIS (Letermovir) está indicado para la profilaxis de la infección por citomegalovirus (CMV) en receptores adultos de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) alogénico seropositivos al CMV [R+].

**Pediátricas (< 18 años de edad)**

La seguridad y eficacia de PREVMIS no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

**Geriátricas (≥ 65 años de edad)**

La seguridad y eficacia fueron similares entre los sujetos mayores y más jóvenes en el ensayo de Fase 3 en receptores de un HSCT.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

**Mecanismo de Acción**

PREVYMIS es un fármaco antiviral contra el CMV (ver Microbiología).

**Farmacodinamia**

Electrofisiología cardiaca

Se evaluó el efecto de letermovir en dosis de hasta 960 mg administradas por vía intravenosa sobre el intervalo QTc en un ensayo aleatorizado, de dosis única, controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacina 400 mg por vía oral) de 4 periodos y con grupos cruzados en 38 sujetos sanos. Letermovir no produce ningún efecto clínicamente relevante de prolongación del QTc tras de una dosis de 960 mg IV con concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 veces mayores que la dosis de 480 mg IV.

**Farmacocinética**

La farmacocinética de letermovir se ha caracterizado tras la administración oral e intravenosa en sujetos sanos y receptores de un HSCT.

En sujetos sanos, 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 tras dosis únicas y múltiples de 240 mg y 480 mg. Letermovir se absorbió rápidamente con una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) de 1,5 a 3,0 horas y disminuyó de manera bifásica. La media geométrica de los valores AUC y  $C_{max}$  en estado estacionario fue de 71.500 ng·hr/ml y 13.000 ng/ml, respectivamente, con PREVYMIS 480 mg una vez al día por vía oral. El perfil de concentración plasmática-tiempo de letermovir posterior a la absorción tras la administración oral fue similar al perfil observado con la administración de la dosis IV. El clearance (CL) de letermovir alcanzó el estado estacionario en 9 a 10 días con un coeficiente de acumulación de 1,22 para el AUC y 1,03 para la  $C_{max}$ .

En los receptores de un HSCT, el AUC de letermovir se estimó utilizando análisis de farmacocinética poblacional utilizando datos de Fase 3 (ver Tabla 1). Las diferencias en la exposición a través de los regímenes de tratamiento no son clínicamente relevantes; la eficacia fue consistente en todo el intervalo de exposiciones observadas en el estudio P001.

**Tabla 1 - Valores de AUC de letermovir (ng·hr/ml) en receptores de un HSCT**

Régimen del tratamiento	Mediana (Intervalo de predicción del 90%) <sup>β</sup>
480 mg Oral, sin ciclosporina	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg IV, sin ciclosporina	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg Oral, con ciclosporina	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg IV, con ciclosporina	70.300 (46.200, 106.000)
<sup>β</sup> Las medianas y los intervalos de predicción del 90% se basan en simulaciones utilizando el modelo de PK poblacional de Fase 3 con variabilidad interindividual.	

**Absorción:** En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta de letermovir se estimó en aproximadamente un 94% sobre el intervalo de dosis de 240 mg a 480 mg según los análisis de farmacocinética poblacional. En los receptores de un HSCT, se estimó que la biodisponibilidad de letermovir fue de aproximadamente 35% con PREVYMIS 480 mg administrado por vía oral una vez al día sin ciclosporina. Se estimó una variabilidad interindividual de la biodisponibilidad de aproximadamente el 37%.

Efecto de la ciclosporina

En los receptores de un HSCT, la administración conjunta de ciclosporina aumentó las concentraciones plasmáticas de letermovir. Se estimó una biodisponibilidad de letermovir de aproximadamente el 85% con PREVYMIS 240 mg administrado por vía oral una vez al día concomitantemente con ciclosporina. Si PREVYMIS se administra concomitantemente con ciclosporina, la dosis recomendada de PREVYMIS es de 240 mg una vez al día (ver Posología y forma de administración, Dosis recomendada y ajuste de la dosis).

Efecto de los alimentos

En relación con la administración bajo condiciones de ayuno, la administración oral de una dosis única de 480 mg de PREVYMIS 480 mg comprimidos junto con una comida estándar alta en grasa y calorías no resultó en un efecto significativo sobre la exposición global ( $AUC_{\tau}$ ) a letermovir y produjo un aumento de aproximadamente el 30% en las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ). El aumento de  $C_{max}$  no es relevante en términos clínicos (ver Posología y forma de administración, Consideraciones posológicas; Interacciones medicamentosas, Interacciones entre medicamentos - alimentos).

**Distribución:** Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, se estima que en receptores de un HSCT el volumen medio de distribución en estado de equilibrio es de 45,5 L tras la administración intravenosa.

Letermovir se une ampliamente (98,7%) a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. La partición de letermovir entre sangre y el plasma es de 0,56 y es independiente del intervalo de concentración (de 0,1 a 10 mg/L) evaluado *in vitro*.

En estudios preclínicos de distribución, letermovir se distribuye a los órganos y tejidos observándose las concentraciones más altas en el tracto gastrointestinal, el conducto biliar y el hígado y concentraciones bajas en el cerebro.

En ratas preñadas, letermovir pudo atravesar la placenta (ver Advertencias y precauciones, Poblaciones especiales, Mujeres embarazadas).

**Metabolismo:** La mayor parte del componente relacionado con la droga en el plasma es el compuesto original inalterado (96,6%). No se detectan metabolitos principales en el plasma. Letermovir es eliminado parcialmente por glucuronidación mediada por UGT1A1/1A3.

**Eliminación:** La vida media terminal aparente de letermovir es de aproximadamente 12 horas con PREVYMIS 480 mg IV en sujetos sanos.

### Excreción

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, se estima que el CL de letermovir en estado de estacionario es de 4,84 L/h tras la administración intravenosa en receptores de un HSCT. Se estima que la variabilidad interindividual del CL es del 24,6%.

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

### **Poblaciones y condiciones especiales**

**Población pediátrica:** No se ha evaluado la farmacocinética de letermovir en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

**Población geriátrica:** Basado en los análisis de farmacocinética poblacional, no se registran efectos de la edad en la farmacocinética de letermovir. No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

**Sexo:** Basado en los análisis de farmacocinética poblacional, no hay diferencias en la farmacocinética de letermovir en las mujeres en comparación con los hombres.

**Polimorfismo genético:** En un estudio de 299 participantes se evaluó el impacto de las variantes genéticas del gen de OATP1B1 SLCO1B1 (rs4149056, rs2306283, rs4149032) y el gen UGT1A1 (rs4148323 y las variantes de repetición TA del promotor) en la farmacocinética de letermovir. En términos clínicos no hubo un impacto relevante de estas variantes sobre las exposiciones a letermovir.

**Origen étnico:** Basado en los análisis de farmacocinética poblacional, se estima que el AUC de letermovir es un 33,2% mayor en los asiáticos que en los pacientes de raza blanca. Este cambio no es relevante en términos clínicos.

**Insuficiencia hepática:** El AUC de letermovir fue aproximadamente 1,6 y 3,8 veces más alto en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B [CP-B], puntuación de 7-9) y severa (Child-Pugh Clase C [CP-C], puntuación de 10-15), respectivamente, en comparación con sujetos sanos. Los cambios en la exposición a letermovir en sujetos con insuficiencia hepática moderada no son clínicamente relevantes.

Se prevén aumentos clínicamente relevantes en la exposición a letermovir en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Insuficiencia renal:** El AUC de letermovir fue aproximadamente 1,9 y 1,4 veces más alto en sujetos con insuficiencia renal moderada (TFGe mayor o igual que 30 a 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y severa (TFGe menor que 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>),

respectivamente, en comparación con sujetos sanos. Los cambios en la exposición a letermovir debido a la insuficiencia renal, no son relevantes en términos clínicos.

**Insuficiencia renal y hepática combinada:** Se prevén aumentos clínicamente relevantes en la exposición a letermovir en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o severa.

**Obesidad:** Basado en los análisis de farmacocinética poblacional, se estima que el AUC de letermovir es un 18,7% menor en sujetos con un peso de 80-100 kg en comparación con sujetos con un peso de 67 kg. Este cambio no es relevante en términos clínicos.

## MICROBIOLOGÍA

### Mecanismo de acción

Letermovir inhibe el complejo de la ADN terminasa del CMV, que es necesario para la replicación del ADN viral. La caracterización bioquímica y la microscopía electrónica demostraron que letermovir afecta la formación de unidades de genoma de longitud adecuada e interfiere con la maduración del virión.

### Actividad antiviral

La mediana del valor de  $CE_{50}$  de letermovir frente a una colección de cepas de aislamientos clínicos de CMV en un modelo de infección con cultivo celular fue de 2,1 nM (intervalo = 0,7 nM a 6,1 nM, n = 74). No hubo diferencias significativas en el valor de  $CE_{50}$  por genotipo gB del CMV (n = 70).

### Resistencia viral

#### *En cultivo celular*

Los genes UL51, UL56 y UL89 del CMV codifican subunidades de la ADN terminasa del CMV. En cultivos celulares se han seleccionado mutantes del CMV con una menor sensibilidad a letermovir, y las sustituciones se mapearon a pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, N232Y, V236A, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, K258E, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325W, C325Y, L328V, M329T, A365S, N368D, R369G, R369M, R369S), y pUL89 (N320H, D344E). Los valores de  $CE_{50}$  para estas mutaciones son de 1,6 a 9300 veces más altos que para el virus de referencia de tipo salvaje. Los cocientes de  $CE_{50} > 3000$  se interpretan como resistencia absoluta a letermovir, ya que la reducción del rendimiento viral se produce a concentraciones de letermovir visiblemente citotóxicas.

#### *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 HSCT, se realizó un análisis de la secuencia de ADN de una región seleccionada de UL56 (aminoácidos 231 a 369) en muestras obtenidas de 12 sujetos tratados con letermovir que experimentaron un fracaso en la profilaxis y de los que se disponía de muestras para análisis. Un sujeto (que recibió 60 mg/día) tenía una variante genotípica (GV, por sus siglas en inglés) resistente 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 UL56 y UL89 de muestras obtenidas de 50 sujetos tratados con letermovir que experimentaron fracaso en la profilaxis y de los que se disponía de muestras para análisis. Se detectaron un total de 4 sustituciones asociadas a la resistencia a letermovir todas mapeadas a pUL56 en 3 sujetos de la siguiente manera: V236M, C325W y R369T, y E237G, respectivamente.

#### Reacción cruzada

La resistencia cruzada no es probable con medicamentos fuera de esta clase. Letermovir es completamente activo contra las poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia a los inhibidores de la ADN polimerasa del CMV (ganciclovir, cidofovir y foscarnet). Un panel de cepas de CMV recombinante con sustituciones que confieren resistencia a letermovir fue completamente susceptible a cidofovir, foscarnet y ganciclovir con la excepción de una cepa recombinante con la sustitución pUL56 E237G que confiere una reducción de 2,1 veces en la susceptibilidad a ganciclovir en relación con el tipo salvaje.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Consideraciones posológicas**

PREVYMIS comprimidos recubiertos

- Administrar con o sin comida.
- Tragar los comprimidos enteros. No dividir, triturar o masticar.

PREVYMIS solución inyectable

- PREVYMIS solución inyectable se debe administrar a través de un filtro en línea de polietersulfona (PES) estéril de 0,2 micrones o 0,22 micrones.
- No administrar como inyección en bolo IV.
- Administrar mediante infusión intravenosa (IV) tras la dilución a través de un catéter periférico o vía venosa central durante aproximadamente 60 minutos.

PREVYMIS comprimidos recubiertos y solución inyectable se pueden utilizar indistintamente a discreción del médico, y no es necesario ajustar la dosis.

#### **Dosis recomendada y ajuste de la dosis**

##### **Dosis recomendada**

##### **Adultos:**

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

Si PREVYMIS se administra concomitantemente con ciclosporina, la dosis de PREVYMIS se debe reducir a 240 mg una vez al día (ver Ajuste de la dosis en adultos en la sección más abajo).



PREVYMIS se debe iniciar después del HSCT. PREVYMIS se puede iniciar el mismo día del trasplante y no más tarde de 28 días después del trasplante. PREVYMIS se puede iniciar antes o después del injerto (*engraftment*). Continúe con PREVYMIS hasta 100 días después del trasplante.

**Población pediátrica (< 18 años de edad):**

La seguridad y eficacia de PREVYMIS no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

**Población geriátrica (≥ 65 años de edad):**

No se requiere ajustar la dosis de PREVYMIS en función de la edad (ver Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

**Ajuste de dosis en adultos**

Si se administra PREVYMIS concomitantemente con ciclosporina, la dosis de PREVYMIS se debe reducir a 240 mg una vez al día (ver Posología y forma de administración, Reconstitución; Interacciones medicamentosas; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética; Tabla 2).

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

**Insuficiencia renal**

No se requiere ajustar la dosis de PREVYMIS en función de la insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración, Insuficiencia Hepática; Advertencias y precauciones, Insuficiencia Renal; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

**Insuficiencia hepática**

No se requiere ajustar la dosis de PREVYMIS en función de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda PREVYMIS a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

**Insuficiencia renal y hepática combinada**

No se recomienda PREVYMIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o severa (CrCL menor a 50 mL/min) (ver Advertencias y precauciones, Insuficiencia hepática; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

**Administración**

PREVYMIS solución inyectable se proporciona en frascos ampolla monodosis de 30 mL que contienen ya sea 240 mg (12 mL por frasco ampolla) o 480 mg (24 mL por frasco ampolla). Las instrucciones de preparación y administración son iguales para cada dosis.

Los frascos ampolla de PREVYMIS son para un solo uso. Deseche la porción no utilizada.

- La solución diluida se debe administrar a través de un filtro en línea PES estéril de 0,2 micrones o 0,22 micrones.
- No administre la solución diluida a través de otro filtro que no sea uno en línea PES estéril de 0,2 micrones o 0,22 micrones.
- Administrar como una infusión IV sólo después de la dilución. No administrar de forma rápida o en bolo intravenoso.
- Tras la dilución, administrar PREVYMIS mediante infusión IV a través de una vía periférica o un catéter venoso central durante un tiempo total aproximado de 60 minutos. Administrar el contenido completo de la bolsa IV.

#### Preparación

- PREVYMIS debe diluirse antes del uso IV.
- Inspeccione el contenido del frasco ampolla antes de la dilución para detectar decoloración y material particulado. PREVYMIS solución inyectable es una solución clara incolora y puede contener algunas partículas pequeñas translúcidas o blancas, relacionadas con el producto.
- No utilice el frasco ampolla si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas visibles diferentes a algunas partículas pequeñas translúcidas o blancas.
- No utilice PREVYMIS solución inyectable con bolsas y material para infusión IV que contengan poliuretano o el plastificante dietilhexil ftalato (DEHP). Los materiales que son libres de ftalato, también son libres de DEHP
- No agite el frasco ampolla de PREVYMIS.

#### **Reconstitución**

- Añada un frasco ampolla monodosis de PREVYMIS solución inyectable a una bolsa IV de 250 mL precargada que contenga ya sea cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% y mezcle suavemente la bolsa. No agite.
- Una vez diluida, la solución de PREVYMIS es clara, y oscila entre incolora a amarilla. Las variaciones de color dentro de ese intervalo no afectan la calidad del producto. Se debe inspeccionar visualmente la solución diluida antes de la administración para detectar material particulado y decoloración antes de la administración.
- Deseche si la solución diluida está turbia, descolorida o contiene partículas visibles diferentes a algunas partículas pequeñas translúcidas o blancas.

#### Conservación de la solución diluida

- La solución diluida puede conservarse hasta 24 horas a temperatura ambiente o hasta 48 horas en refrigeración de 2°C a 8°C.
- Este tiempo incluye la conservación de la solución diluida durante la infusión en la bolsa IV.

#### **Diluyentes, medicamentos y otros materiales compatibles utilizados para la administración intravenosa**

Diluyentes compatibles

PREVYMIS solución inyectable es compatible con cloruro de sodio al 0,9% y dextrosa al 5%.

Medicamentos compatibles

Se llevó a cabo un estudio para evaluar la compatibilidad física de PREVYMIS solución inyectable con medicamentos inyectables. La compatibilidad se determinó mediante observaciones visuales, turbidez y medición de material particulado. Los medicamentos compatibles se enumeran a continuación.

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

**Los siguientes medicamentos compatibles pueden administrarse concomitantemente con PREVYMIS para inyección solamente vía tubuladura "en Y" cuando ambos productos estén en cloruro de sodio al 0,9%, según las instrucciones aprobadas de los respectivos productos.**

- Ampicilina sódica
- Globulina antitrombótica
- Caspofungina
- Daptomicina
- Citrato de fentanilo
- Fluconazol
- Furosemida
- Insulina humana
- Sulfato de magnesio
- Metotrexato
- Micafungina

**Los siguientes medicamentos compatibles pueden administrarse concomitantemente con PREVYMIS para inyección solamente vía tubuladura "en Y" cuando ambos productos estén en dextrosa al 5%, según las instrucciones aprobadas de los respectivos productos.**

- Anfotericina B (complejo lipídico)\*
- Anidulafungina
- Cefazolina sódica
- Ceftriaxona sódica
- Famotidina
- Ácido Fólico
- Ganciclovir sódico
- Succinato sódico de hidrocortisona
- Sulfato de morfina
- Bitartrato de norepinefrina

- Pantoprazol sódico
- Cloruro de potasio
- Fosfato de potasio
- Tacrolimus
- Telavancina
- Tigeciclina

# La Anfotericina B (complejo lipídico) es compatible con PREVYMIS. Sin embargo, la Anfotericina B (liposomal) es incompatible (ver más adelante Posología y forma de administración, Medicamentos y otros materiales incompatibles utilizados para la administración intravenosa).

#### Materiales compatibles de las bolsas IV y del equipo de infusión

PREVYMIS es compatible con los siguientes materiales de las bolsas IV y del equipo de infusión. No deben usarse otros materiales de bolsas IV o de equipos de infusión que no se mencionan a continuación.

Materiales de las bolsas IV:

Cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), etileno acetato de vinilo (EVA, por sus siglas en inglés) y poliolefina (polipropileno y polietileno).

Materiales de los equipos de infusión:

PVC, polietileno (PE, por sus siglas en inglés), polibutadieno (PBD, por sus siglas en inglés), caucho de silicona (SR, por sus siglas en inglés), copolímero de estireno-butadieno (SBC, por sus siglas en inglés), copolímero de estireno-butadieno-estireno (SBS, por sus siglas en inglés), poliestireno (PS, por sus siglas en inglés).

Plastificantes:

Tris (2-etilhexil) trimelitato (TOTM, por sus siglas en inglés), butilbencilftalato (BBP, por sus siglas en inglés).

Catéteres:

Poliuretano radiopaco.

#### **Medicamentos y otros materiales incompatibles utilizados para la administración intravenosa**

##### Medicamentos incompatibles

PREVYMIS solución inyectable es físicamente incompatible con clorhidrato de amiodarona, anfotericina B (liposomal), aztreonam, clorhidrato de cefepima, ciprofloxacina, ciclosporina, clorhidrato de diltiazem, filgrastim, sulfato de gentamicina, levofloxacina, linezolid, lorazepam, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de micofenolato mofetilo, ondansetron, y palonosetron.

##### Materiales incompatibles de las bolsas IV y del equipo de infusión

PREVYMIS solución inyectable es incompatible con plastificantes de dietilhexil ftalato (DEHP) y los tubos del equipo para administración IV que contengan poliuretano.

**Dosis omitidas**

Instruya a los pacientes que si omiten una dosis de PREVYMIS, deben tomarla tan pronto como lo recuerden. Si no se acuerdan hasta que sea la hora de la siguiente dosis, dígales que omitan la dosis olvidada y vuelvan al esquema habitual. Instruya a los pacientes para que no dupliquen su próxima dosis o tomen más de la dosis prescrita.

**CONTRAINDICACIONES**

PREVYMIS está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación, incluyendo cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase.

**Pimozida**

La administración concomitante de PREVYMIS puede resultar en un aumento de las concentraciones de pimozida debido a la inhibición del citocromo P450 3A (CYP3A) por letermovir, que conduce a la prolongación del QT y torsades de pointes (ver Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales).

**Alcaloides del ergot**

La administración concomitante de PREVYMIS puede resultar en un aumento de las concentraciones de los alcaloides del ergot (dihidroergotamina y ergotamina) debido a la inhibición de CYP3A por letermovir, que puede conducir al ergotismo (ver Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales).

**Ciclosporina con lovastatina, rosuvastatina o simvastatina**

La administración concomitante de PREVYMIS utilizado en combinación con ciclosporina está contraindicada ya que puede resultar en un aumento significativo de las concentraciones de lovastatina, rosuvastatina o simvastatina, que puede llevar a la miopatía o rabdomiólisis (ver Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales).

**Ciclosporina con bosentan**

La administración concomitante de PREVYMIS utilizado en combinación con ciclosporina está contraindicada ya que puede resultar en un aumento significativo de la concentración de bosentan (ver Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Riesgo de reacciones adversas o efectos terapéuticos reducidos debido a las interacciones medicamentosas**

- El uso concomitante de PREVYMIS y de ciertos medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden conducir a:
  - Posibles reacciones adversas clínicamente significativas como consecuencia de una mayor exposición a medicamentos concomitantes o PREVYMIS.
  - Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del medicamento concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del medicamento concomitante.

Consultar la Tabla 2 para conocer los pasos para prevenir o controlar estas interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, incluidas las recomendaciones de dosis (ver Contraindicaciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales e Interacciones medicamentosas). Considerar la posibilidad de interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con PREVYMIS; revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con PREVYMIS; y controlar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

PREVYMIS debe usarse con precaución con medicamentos que sean sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo, y quinidina) ya que la administración concomitante puede resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A. Se recomienda un monitoreo minucioso y/o ajuste de dosis de sustratos de CYP3A administrados concomitantemente (ver la Tabla 2; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales e Interacciones medicamentosas).

No se recomienda la administración concomitante de PREVYMIS con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, gp-P) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la potencial disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir.

La administración concomitante de rifampicina resultó en un aumento inicial de las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1/3) que no es clínicamente significativo, seguido de disminuciones clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la administración concomitante continua de rifampicina. Esto puede resultar en la pérdida de la eficacia profiláctica y necesidad de inicio de una terapia anti-CMV para la reactivación y/o enfermedad por el CMV.

La administración concomitante de PREVYMIS puede resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. Se recomienda el monitoreo minucioso y/o ajuste de dosis de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus cuando se administra concomitantemente con PREVYMIS.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **Cuadro de interacciones medicamentosas serias**

#### **Interacciones medicamentosas serias**

##### **Pimozida**

Pimozida está contraindicada con PREVYMIS. La administración concomitante de PREVYMIS puede resultar en un aumento de las concentraciones de pimozida debido a la inhibición del citocromo P450 3A (CYP3A) por letermovir, que conduce a la prolongación del QT y torsades de pointes (véase Contraindicaciones; Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales).

##### **Alcaloides del ergot**

Los alcaloides del ergot están contraindicados con PREVYMIS. La administración concomitante de PREVYMIS puede resultar en un aumento de las concentraciones de los alcaloides del ergot (dihidroergotamina y ergotamina) debido a

la inhibición del CYP3A por letermovir, que puede conducir al ergotismo (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales).

**Ciclosporina con lovastatina, rosuvastatina o simvastatina**

Cuando PREVYMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina, el uso de lovastatina, rosuvastatina o simvastatina está contraindicado. La administración concomitante de PREVYMIS en combinación con ciclosporina puede resultar en un aumento significativo de la concentración de lovastatina, rosuvastatina o simvastatina, que puede llevar a la miopatía o rabdomiólisis (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales).

**Ciclosporina con bosentan**

La administración concomitante de PREVYMIS en combinación con ciclosporina y bosentan puede resultar en un aumento significativo de las concentraciones de bosentan (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales).

**Consideraciones generales**

**Efecto de otros medicamentos sobre PREVYMIS**

Letermovir es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y transportadores de glicoproteína-P (gp-P) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa 1A1/3 (UGT1A1/3). La administración concomitante de PREVYMIS con medicamentos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si PREVYMIS se administra concomitantemente con ciclosporina (un potente inhibidor de OATP1B1/3), la dosis recomendada de PREVYMIS es de 240 mg una vez al día (ver Posología y forma de administración, Dosis recomendada y ajuste de dosis; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética; Tabla 2).

No se recomienda la administración concomitante de PREVYMIS con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, gp-P) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la potencial disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir (ver Advertencias y precauciones).

La administración concomitante de rifampicina resultó en un aumento inicial de las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1/3) que no es clínicamente significativo, seguido de disminuciones clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la administración concomitante continua de rifampicina. Esto puede resultar en la pérdida de la eficacia profiláctica y la necesidad de inicio de una terapia anti-CMV para la reactivación y/o enfermedad por el CMV (Ver Advertencias y precauciones).

**Efectos de PREVYMIS sobre otros medicamentos**

Letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A, basado en estudios clínicos que utilizan midazolam como prueba. La administración concomitante de PREVYMIS con medicamentos que son sustratos de CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A administrados concomitantemente. PREVYMIS está contraindicado con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A

para el clearance y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones serias y/o son peligrosas para la vida. PREVMIS debe usarse con precaución con otros sustratos de CYP3A y las reacciones adversas a estos medicamentos deben monitorearse según corresponda (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones; Tabla 2).

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3 BCRP, BSEP, MRP2 y UGT1A1. La administración concomitante de PREVMIS con medicamentos que son sustratos de transportadores OATP1B1/3 puede dar lugar a un aumento clínicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de sustratos OATP1B1/3 administrados concomitantemente (ver Tabla 2).

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1/3 en medicamentos administrados concomitantemente puede ser diferente cuando PREVMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina. Ver la monografía de producto de la ciclosporina para obtener información sobre las interacciones medicamentosas con la ciclosporina.

**Interacciones medicamentosas**

**Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas**

Si se hacen ajustes de dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con PREVMIS, las dosis deben reajustarse después de completar el tratamiento con PREVMIS.

La Tabla 2 proporciona una lista de interacciones establecidas o potencialmente significativas en términos clínicos. Las interacciones farmacológicas descriptas se basan en estudios llevados a cabo con PREVMIS o son interacciones farmacológicas previstas que pueden ocurrir con PREVMIS (ver Advertencias y precauciones; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

**Tabla 2 - Interacciones medicamentosas potencialmente significativas: se puede recomendar alteración en la dosis en base a los resultados de estudios de interacción medicamentosa o interacciones previstas<sup>β</sup> (La información en la tabla aplica a la administración concomitante de PREVMIS y el medicamento concomitante sin ciclosporina, a menos que se indique lo contrario)**

Clase de medicamento concomitante y/o vía de clearance: nombre del medicamento	Efecto en la concentración <sup>†</sup>	Comentario clínico
<b>Agentes antiarrítmicos</b>		
amiodarona	↑ amiodarona	La administración concomitante de PREVMIS con amiodarona aumenta las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Se recomienda el monitoreo clínico minucioso para eventos adversos relacionados con la amiodarona durante la administración concomitante. Monitorear con frecuencia las concentraciones de amiodarona cuando la amiodarona se administra concomitantemente con PREVMIS.



		<p>Cuando PREVMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina, no se recomienda el uso de amiodarona.</p>
<b>Anticoagulantes</b>		
warfarina	↓ concentraciones de warfarina	<p>La administración concomitante de PREVMIS con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de warfarina.</p> <p>Se recomienda el monitoreo frecuente del INR durante la administración concomitante de warfarina con PREVMIS.</p>
<b>Anticonvulsivantes</b>		
carbamazepina	↓ letermovir	<p>La administración concomitante de PREVMIS con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.</p> <p>La administración concomitante de PREVMIS y carbamazepina no está recomendada.</p>
fenobarbital	↓ letermovir	<p>La administración concomitante de PREVMIS con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.</p> <p>La administración concomitante de PREVMIS y fenobarbital no está recomendada.</p>
fenitoína	↓ letermovir ↓ fenitoína	<p>La administración concomitante de PREVMIS con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. PREVMIS puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.</p> <p>Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones de fenitoína durante la administración concomitante de fenitoína con PREVMIS.</p> <p>La administración concomitante de PREVMIS y fenitoína no está recomendada.</p>
<b>Agentes antidiabéticos</b>		
Ejemplos: gliburida, repaglinida, rosiglitazona	↑ gliburida ↑ repaglinida ↑ rosiglitazona	<p>La administración concomitante de PREVMIS con gliburida, repaglinida y rosiglitazona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.</p> <p>Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa durante la administración concomitante de gliburida, repaglinida y rosiglitazona<sup>§</sup>.</p> <p>Cuando PREVMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina, no se recomienda el uso de repaglinida.</p>
<b>Antifúngicos</b>		
voriconazol <sup>†</sup>	↓ voriconazol	<p>La administración concomitante de PREVMIS con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante,</p>

		se recomienda un monitoreo minucioso para controlar la reducción de la eficacia del voriconazol <sup>§</sup> .
<b>Antimicrobianos</b>		
rifabutina	↓ Ietermovir	La administración concomitante de PREVMIS con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Ietermovir.  La administración concomitante de PREVMIS y rifabutina no está recomendada.
rifampicina <sup>†</sup>	↓ Ietermovir	La administración concomitante de PREVMIS con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de Ietermovir, lo que puede resultar en la pérdida de la eficacia profiláctica y la necesidad de inicio de una terapia anti-CMV para la reactivación y/o enfermedad por el CMV.  La administración concomitante de PREVMIS y rifampicina no está recomendada.
<b>Antagonistas de la endotelina</b>		
bosentan	↓ Ietermovir	Cuando PREVMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina, el uso con bosentan está contraindicado (ver Contraindicaciones).  La administración concomitante de PREVMIS con bosentan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Ietermovir. La administración concomitante de bosentan con PREVMIS no está recomendada.
<b>Productos herbarios</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ Ietermovir	La administración concomitante de PREVMIS con hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Ietermovir.  La administración concomitante de PREVMIS y hierba de San Juan no está recomendada.
<b>Medicamentos para el HIV</b>		
efavirenz	↓ Ietermovir	La administración concomitante de PREVMIS con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Ietermovir.  La administración concomitante de PREVMIS y efavirenz no está recomendada.
etravirina	↓ Ietermovir	La administración concomitante de PREVMIS con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Ietermovir.  La administración concomitante de PREVMIS y etravirina no está recomendada.
nevirapina	↓ Ietermovir	La administración concomitante de PREVMIS con nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Ietermovir.

		La administración concomitante de PREVMIS y nevirapina no está recomendada.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</b>		
atorvastatina <sup>†</sup>	↑ atorvastatina	La administración concomitante de PREVMIS con atorvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La dosis de atorvastatina no debería exceder los 20 mg diarios cuando se administra concomitantemente con PREVMIS <sup>§</sup> . Monitorear minuciosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas como la miopatía.  Cuando PREVMIS se administra concomitantemente con ciclosporina, no se recomienda el uso de atorvastatina.
simvastatina lovastatina rosuvastatina	↑ simvastatina lovastatina rosuvastatina	Cuando PREVMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina, el uso de lovastatina o rosuvastatina o simvastatina está contraindicado (Ver Contraindicaciones).  No se recomienda el uso concomitante con PREVMIS.
fluvastatina pravastatina	↑ fluvastatina pravastatina	Cuando PREVMIS se administra concomitantemente con estas estatinas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de estatinas <sup>§</sup> . Monitorear minuciosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas como la miopatía.  Cuando PREVMIS se administra concomitantemente con ciclosporina, remitirse a los prospectos de las estatinas para recomendaciones específicas de dosificación de las estatinas <sup>§</sup> .
<b>Inmunosupresores</b>		
ciclosporina <sup>†</sup>	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La administración concomitante de PREVMIS con ciclosporina aumenta las concentraciones de letermovir y ciclosporina.  Cuando PREVMIS se administra concomitantemente con ciclosporina (un potente inhibidor de OATP1B1/3), la dosis de PREVMIS debe reducirse a 240 mg una vez al día (ver Posología y forma de administración, Dosis recomendada y ajuste de la dosis; Características farmacológicas/Propiedades, Farmacocinética).  El monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre completa debe realizarse durante y en el momento de la discontinuación de PREVMIS y la dosis de ciclosporina debe ajustarse según sea necesario <sup>§</sup> .
sirolimus <sup>†</sup>	↑ sirolimus	La administración concomitante de PREVMIS con sirolimus aumenta las concentraciones de sirolimus. El monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre completa debe realizarse durante y en el momento

		<p>de la discontinuación de PREVMIS y la dosis de sirolimus debe ajustarse según sea necesario<sup>6</sup>.</p> <p>Cuando PREVMIS se administra concomitantemente con sirolimus, remitirse al prospecto de sirolimus para recomendaciones específicas de dosificación de sirolimus<sup>5</sup>.</p>
tacrolimus <sup>2</sup>	↑ tacrolimus	<p>La administración concomitante de PREVMIS con tacrolimus aumenta las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. El monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre completa debe realizarse durante y en el momento de la discontinuación de PREVMIS y la dosis de tacrolimus debe ajustarse según sea necesario<sup>6</sup>.</p>
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>		
omeprazol pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	<p>La administración concomitante de PREVMIS con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Puede ser necesario el monitoreo clínico y el ajuste de la dosis cuando se administran concomitantemente con PREVMIS<sup>5</sup>.</p>
<b>Agentes estimulantes de la vigilia</b>		
modafinilo	↓ letermovir	<p>La administración concomitante de PREVMIS con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.</p> <p>La administración concomitante de PREVMIS y modafinilo no está recomendada.</p>
<b>Sustratos de CYP3A</b>		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam <sup>1</sup> , quinidina <sup>1</sup>	↑ concentraciones de sustrato de CYP3A	<p>PREVMIS puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A.</p> <p>Se recomienda el monitoreo frecuente para detectar reacciones adversas relacionadas con los sustratos de CYP3A durante la administración concomitante. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A<sup>6</sup> (ver Advertencias y precauciones).</p> <p>Cuando PREVMIS se administra concomitantemente con un sustrato de CYP3A, consultar el prospecto del sustrato de CYP3A para la dosificación del sustrato de CYP3A con un inhibidor moderado de CYP3A<sup>6</sup>.</p> <p>Cuando PREVMIS se administra concomitantemente con alfentanilo, fentanilo, y midazolam, monitorear minuciosamente a los pacientes en busca de reacciones adversas tales como depresión respiratoria y sedación prolongada.</p> <p>Cuando PREVMIS se administra concomitantemente con quinidina, monitorear minuciosamente a los pacientes en</p>

		<p>busca de reacciones adversas como arritmia ventricular e hipotensión.</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos de CYP3A puede ser similar al de un inhibidor potente de CYP3A. Consultar el prospecto del sustrato CYP3A para la dosificación del sustrato de CYP3A con un inhibidor potente de CYP3A<sup>§</sup>.</p>
<p><sup>¶</sup> Esta tabla no incluye a todas ellas.</p> <p><sup>†</sup> ↓=disminución, ↑=aumento</p> <p><sup>†</sup> Estas interacciones han sido estudiadas (ver Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).</p> <p><sup>§</sup> Consultar el prospecto correspondiente.</p>		

### Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con PREVYMIS

No hubo interacción medicamentosa relevante en términos clínicos cuando PREVYMIS fue administrado concomitantemente con itraconazol, un inhibidor de gp-P/BCRP.

No hubo cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de gp-P, y aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la administración concomitantemente con PREVYMIS en estudios clínicos (ver abajo).

La interacción entre letermovir y los siguientes medicamentos fue evaluada en estudios clínicos: micofenolato mofetilo, fluconazol, posaconazol y combinaciones orales de etinilestradiol/levonorgestrel. No se necesitan ajustes de dosis cuando PREVYMIS se usa con estos medicamentos.

### Estudios de interacción medicamentosa

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa en sujetos sanos con PREVYMIS y medicamentos que probablemente se administren concomitantemente o medicamentos comúnmente utilizados como sondas para interacciones farmacocinéticas (ver Tabla 3 y Tabla 4).

Los resultados *in vitro* indican que letermovir es un sustrato de OATP1B1/3, gp-P, UGT1A1 y UGT1A3. Los inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 pueden resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si PREVYMIS se administra concomitantemente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de PREVYMIS es de 240 mg una vez al día (ver Posología y forma de administración, Dosis recomendada y ajuste de la dosis). Los cambios en las concentraciones plasmáticas de letermovir debido a la inhibición de la gp-P/BCRP por itraconazol no fueron clínicamente relevantes. No se prevé que la inhibición de los UGTs tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de letermovir. La inducción de enzimas farmacológicas (por ejemplo, UGTs) y/o transportadores (por ejemplo, gp-P) por la rifampicina puede resultar en disminuciones clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de letermovir; por lo tanto, la administración concomitante de inductores fuertes y moderados con letermovir no está recomendada (ver Interacciones medicamentosas, Efecto de otros medicamentos sobre PREVYMIS, Tabla 2, y Tabla 3). Aunque CYP3A,

CYP2D6 y CYP2J2 se identificaron como enzimas capaces de mediar el metabolismo de letermovir *in vitro*, se considera que el metabolismo oxidativo es una vía de eliminación menor basada en datos humanos *in vivo*.

Letermovir es un inhibidor e inductor del CYP3A *in vitro* dependiente del tiempo. La administración concomitante de PREVMIS con midazolam dio lugar a una mayor exposición al midazolam, lo que indica que el efecto neto de letermovir sobre el CYP3A es la inhibición moderada (ver Tabla 4). En base a estos resultados, la administración concomitante de PREVMIS con sustratos de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Interacciones medicamentosas, y Tabla 2). Letermovir es un inhibidor reversible de CYP2C8 *in vitro*. El modelo farmacocinético de base fisiológica predice un aumento en las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP2C8 cuando se administran concomitantemente con PREVMIS (ver Tabla 2 en Interacciones medicamentosas, Interacciones medicamentosas). La administración concomitante de PREVMIS redujo la exposición de voriconazol, muy probablemente debido a la inducción de las vías de eliminación del voriconazol, CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de PREVMIS con sustratos de CYP2C9 y CYP2C19 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C9 y CYP2C19 (ver Tabla 2 en Interacciones medicamentosas, Interacciones medicamentosas). Letermovir es un inductor de CYP2B6 *in vitro*; se desconoce su relevancia clínica.

Letermovir inhibió los transportadores de flujo gp-P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés), la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2, por sus siglas en inglés), el OAT3 y el transportador de absorción hepática OATP1B1/3 *in vitro*. La administración concomitante de PREVMIS con sustratos de transportadores OATP1B1/3 (por ejemplo, atorvastatina, un sustrato conocido de CYP3A, OATP1B1/3, y potencialmente BCRP) puede resultar en un aumento relevante en términos clínicos en las concentraciones plasmáticas de sustratos de OATP1B1/3 (ver Tabla 2 en Interacciones medicamentosas, Interacciones medicamentosas). No hubo cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de gp-P, o aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la administración concomitante con PREVMIS en estudios clínicos (ver Tabla 4). El efecto de letermovir sobre los sustratos de BCRP, BSEP y MRP2 no fue evaluado en estudios clínicos; se desconoce su relevancia clínica.

**Tabla 3 - Interacciones medicamentosas: cambios en la farmacocinética de letermovir en presencia de medicamento administrado concomitantemente**

Medicamento administrado concomitantemente	Régimen de medicamento administrado concomitantemente	Régimen de letermovir	N	Relación de la media geométrica [IC del 90%] de la PK de letermovir con/sin medicamento administrado concomitantemente (Sin efecto = 1,00)	
				AUC	C <sub>max</sub>
<b>Antifúngicos</b>					
fluconazol	400 mg dosis única PO	480 mg dosis única PO	14	1,11 (1,01; 1,23)	1,06 (0,93; 1,21)
itraconazol	200 mg una vez al día PO	480 mg una vez al día PO	14	1,33 (1,17; 1,51)	1,21 (1,05; 1,39)
<b>Antimicobacterianos</b>					

rifampicina	600 mg dosis única PO	480 mg dosis única PO	16	2,03 (1,84; 2,26)	1,59 (1,46; 1,74)
	600 mg dosis única IV	480 mg dosis única PO	16	1,58 (1,38; 1,81)	1,37 (1,16; 1,61)
	600 mg una vez al día PO**	480 mg una vez al día PO	14	0,81 (0,67; 0,98)	1,01 (0,79; 1,28)
	600 mg una vez al día PO (24 horas después de rifampicina)†	480 mg una vez al día PO	14	0,15 (0,13; 0,17)	0,27 (0,22; 0,31)
<b>Inmunosupresores</b>					
ciclosporina	200 mg dosis única PO	240 mg una vez al día PO	12	2,11 (1,97; 2,26)	1,48 (1,33; 1,65)
micofenolato mofetilo	1 g dosis única PO	480 mg una vez al día PO	14	1,18 (1,04; 1,32)	1,11 (0,92; 1,34)
tacrolimus	5 mg dosis única PO	80 mg dos veces al día PO	14	1,02 (0,97; 1,07)	0,92 (0,84; 1,00)
Abreviaturas: PO = oral					
** C <sub>24</sub> GMR (90%) es 0,14 (0,11; 0,19)					
† Estos datos son el efecto de la rifampicina en letermovir 24 horas después de la dosis final de rifampicina. C <sub>24</sub> GMR (90%) es 0,09 (0,06; 0,12)					

**Tabla 4 - Interacciones medicamentosas: Cambios en la farmacocinética para medicamento administrado concomitantemente en presencia de letermovir o letermovir administrado concomitantemente**

Medicamento administrado concomitantemente	Régimen de medicamento administrado concomitantemente	Régimen de letermovir	N	Relación de la media geométrica [IC del 90%] de la PK del medicamento administrado concomitantemente con/sin letermovir (Sin efecto = 1,00)	
				AUC	C <sub>max</sub>
<b>Sustratos del CYP3A</b>					
Midazolam	1 mg dosis única IV	240 mg una vez al día PO	16	1,47 (1,37; 1,58)	1,05 (0,94; 1,17)
	2 mg dosis única PO	240 mg una vez al día PO	16	2,25 (2,04; 2,48)	1,72 (1,55; 1,92)
<b>Sustratos gp-P</b>					
Digoxina	0,5 mg dosis única PO	240 mg dos veces al día PO	22	0,88 (0,80; 0,96)	0,75 (0,63; 0,89)
<b>Inmunosupresores</b>					
Ciclosporina	50 mg dosis única PO	240 mg una vez al día PO	14	1,66 (1,51; 1,82)	1,08 (0,97; 1,19)
Micofenolato mofetilo	1 g dosis única PO	480 mg una vez al día PO	14	1,08 (0,97; 1,20)	0,96 (0,82; 1,12)
Tacrolimus	5 mg dosis única PO	480 mg una vez al día PO	13	2,42 (2,04; 2,88)	1,57 (1,32; 1,86)
Sirolimus	2 mg dosis única PO	480 mg una vez al día PO	13	3,40 (3,01; 3,85)	2,76 (2,48; 3,06)
<b>Antifúngicos y Antivirales</b>					
Aciclovir	400 mg dosis única PO	480 mg una vez al día PO	13	1,02 (0,87; 1,2)	0,82 (0,71; 0,93)

Fluconazol	400 mg dosis única PO	480 mg dosis única PO	14	1,03 (0,99; 1,08)	0,95 (0,92; 0,99)
Itraconazol	200 mg dosis única PO	480 mg una vez al día PO	14	0,76 (0,71; 0,81)	0,84 (0,76; 0,92)
Posaconazol	300 mg dosis única PO	480 mg una vez al día PO	13	0,98 (0,82; 1,17)	1,11 (0,95; 1,29)
Voriconazol	200 mg dos veces al día PO	480 mg una vez al día PO	12	0,56 (0,51; 0,62)	0,61 (0,53; 0,71)
<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</b>					
Atorvastatina	20 mg dosis única PO	480 mg una vez al día PO	14	3,29 (2,84; 3,82)	2,17 (1,76; 2,67)
<b>Anticonceptivos orales</b>					
Etinilestradiol (EE) /levonorgestrel (LNG)	EE 0,03 mg dosis única PO	480 mg una vez al día PO	22	1,42 (1,32; 1,52)	0,89 (0,83; 0,96)
	LNG 0,15 mg dosis única PO		22	1,36 (1,30; 1,43)	0,95 (0,86; 1,04)
Abreviaturas: PO = oral					

#### Interacciones entre medicamentos - alimentos

Los alimentos aumentan los niveles máximos ( $C_{max}$ ) pero no la exposición ( $AUC_{\tau}$ ) de PREVYMIS después de la administración de una comida alta en grasa y calorías (ver Posología y forma de administración, Consideraciones Posológicas; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética, Absorción, Efecto de los alimentos).

#### Interacciones entre medicamentos - productos herbáceos

La administración concomitante de PREVYMIS con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.

La administración concomitante de PREVYMIS y hierba de San Juan no está recomendada (ver Tabla 2 en Interacciones medicamentosas, Interacciones medicamentosas).

#### Interacciones entre medicamentos - pruebas de laboratorio

No se han establecido las interacciones con las pruebas de laboratorio clínico.

#### POBLACIONES ESPECIALES

##### Mujeres embarazadas

No se dispone de datos en humanos para establecer si PREVYMIS representa o no un riesgo para la evolución del embarazo, por lo tanto, se desconoce el riesgo potencial para los humanos. PREVYMIS no debe usarse durante el embarazo a menos que el beneficio supere el riesgo.

Se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos cuyas madres fueron expuestas en forma sistémica a AUC de aproximadamente 11 y 2 veces, respectivamente, la AUC a la dosis humana recomendada (RHD, por sus siglas en inglés). En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, no se observó toxicidad en el desarrollo hasta el nivel más alto de exposición sistémica materna a la AUC (aproximadamente el doble del AUC a la RHD).



En ratas preñadas, letermovir pudo atravesar la placenta (ver Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

### **Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

#### Infertilidad

No hubo efectos en la fertilidad en ratas hembras. El deterioro de la fertilidad se observó en ratas macho, pero no en ratones machos o monos machos (ver Toxicología no clínica). La toxicidad testicular en ratas parece ser específica de la especie, y se desconoce la relevancia para los humanos. En el ensayo de Fase 3 en receptores de un HSCT, no hubo evidencia de toxicidad testicular relacionada con letermovir (ver Reacciones adversas).

#### **Lactancia**

No se sabe si letermovir está presente en la leche materna humana, si afecta la producción de leche humana o si tiene efectos en el niño amamantado.

Cuando se administró a ratas lactantes, letermovir estaba presente en la leche, sin efectos sobre el crecimiento y desarrollo de las crías lactantes.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de administrar PREVYMIS a la madre y todas las posibles reacciones adversas en el niño amamantado que puede causar PREVYMIS o la enfermedad subyacente de la madre.

#### **Poblaciones pediátricas (< 18 años de edad)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PREVYMIS en pacientes menores de 18 años de edad.

#### **Insuficiencia hepática**

La exposición a PREVYMIS se ve aumentada en 1,6 a 3,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada y severa. No se requiere ajustar la dosis de PREVYMIS en función de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), o moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda PREVYMIS a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) (ver Posología y forma de administración; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

#### **Insuficiencia Renal**

La exposición a PREVYMIS se ve aumentada en 1,4 a 1,9 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada y severa. No se requiere ajustar la dosis de PREVYMIS en función de la insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración, Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática; Advertencias y precauciones, Insuficiencia hepática; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética). No hay datos en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (CrCL inferior a 10 mL/min), incluidos los pacientes en diálisis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (CrCL menos de 50 mL/min) que reciben PREVYMIS solución inyectable, puede ocurrir acumulación del vehículo IV, hidroxipropilbetadex. Los niveles de creatinina sérica se deben monitorear minuciosamente en estos pacientes.

### **Insuficiencia renal y hepática combinada**

PREVYMIS no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o severa (ver Posología y forma de administración; Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **Toxicidad general**

Se observó toxicidad testicular únicamente en ratas con exposiciones sistémicas (AUC)  $\geq 3$  veces las exposiciones en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD). 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. El Nivel Sin Efectos Adversos Observables (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad testicular en ratas se observó con exposiciones (AUC) en ratas similares a las exposiciones en humanos con la RHD. Esta toxicidad testicular parece ser específica de la especie; no se observó toxicidad testicular en ratones y monos con las dosis más altas probadas con exposiciones hasta 4 y 2 veces, respectivamente, las exposiciones en humanos con la RHD. Se desconoce la relevancia para los humanos (ver Reacciones adversas, Hallazgos anormales de laboratorio).

### **Carcinogenicidad**

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad con letermovir.

### **Genotoxicidad**

Letermovir no fue genotóxico en una batería de análisis *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*.

## **Toxicología reproductiva y del desarrollo**

### Reproducción

En los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en la rata, no hubo efectos de letermovir en la fertilidad de las hembras a la dosis más alta probada, 240 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC en humanos con la RHD). En ratas macho, se observó una reducción en la concentración de espermatozoides, una reducción en la motilidad de los espermatozoides, y una disminución en la fertilidad con exposiciones sistémicas de  $\geq 3$  veces el AUC en humanos con la RHD (ver Toxicología no clínica, Toxicidad General).

### Desarrollo

En ratas preñadas, se observó toxicidad en las madres (incluida una disminución en la ganancia de peso) con la dosis más alta de 250 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces el AUC con la RHD); en las crías, se observó una disminución del peso fetal con retraso de la osificación, fetos ligeramente edematosos, y un aumento de la incidencia de cordones

umbilicales acortados y de variaciones y malformaciones en las vértebras, las costillas y la 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 RHD).

En conejas preñadas, se observó toxicidad en las madres (incluidas muertes y abortos) con la dosis más alta de 225 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el AUC con la RHD); en las crías, se observó un aumento de la incidencia de malformaciones y variaciones en las vértebras y las costillas. No se observaron efectos en las madres ni en el desarrollo hasta la dosis de 75 mg/kg/día (menos del AUC con la RHD).

En el estudio de desarrollo pre- y postnatal, no se observó toxicidad en el desarrollo hasta la exposición más alta de 180 mg/kg/día (2 veces el AUC con la RHD).

#### Lactancia

No se observaron efectos de letermovir en el crecimiento y el desarrollo postnatal en crías de ratas lactantes con la dosis más alta probada (2 veces el AUC con la RHD) (ver Advertencias y precauciones, Poblaciones especiales, Mujeres embarazadas).

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Consideraciones generales sobre reacciones adversas**

El resumen de seguridad para PREVYMIS se basó en datos del ensayo clínico P001 aleatorizado, controlado con placebo de Fase 3 en el que receptores de un HSCT seropositivos al CMV recibieron letermovir o placebo.

Las reacciones adversas más comúnmente informadas en los sujetos tratados con PREVYMIS hasta la semana 24 después del trasplante fueron náuseas, diarrea, y vómitos.

#### **Reacciones adversas en ensayos clínicos**

*Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento. La información sobre las reacciones adversas de los ensayos clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con el medicamento y para aproximar las tasas.*

#### Receptores adultos de un HSCT alogénico seropositivos al CMV [R+]

La seguridad de PREVYMIS fue evaluada en un ensayo Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001) hasta la semana 14 después del trasplante y se le dio seguimiento de seguridad hasta la semana 24 después del trasplante (ver Ensayos clínicos).

Las reacciones adversas más comúnmente informadas que tuvieron lugar en al menos el 1% de los sujetos en el grupo de tratamiento con PREVYMIS hasta la semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que el placebo fueron: náuseas, diarrea y vómitos (ver Tabla 5).

**Tabla 5 - Reacciones adversas en el estudio P001 informadas en  $\geq 1\%$  de los receptores de un HSCT en el grupo de tratamiento con PREVYMIS y con una frecuencia mayor que placebo hasta la semana 24 después del trasplante**

Reacción adversa	PREVYMIS (N = 373)	Placebo (N = 192)
	n (%)	n (%)
<b>Gastrointestinal</b>		
náuseas	27 (7,2)	7 (3,6)
diarrea	9 (2,4)	2 (1,0)
vómitos	7 (1,9)	2 (1,0)

Se informaron reacciones adversas serias hasta la semana 24 después del trasplante en 6 (1,1%) sujetos con 3 (0,8%) en el grupo de tratamiento con PREVYMIS y 3 (1,6%) en el grupo de tratamiento con placebo. Las reacciones adversas serias informadas, que tuvieron una asociación temporal pero ninguna otra relación causal plausible con el tratamiento del estudio, fueron pancitopenia, trombocitopenia e injerto retardado en el grupo con letermovir y enfermedad de Bowen, cambios en el estado mental y lesión renal aguda en el grupo de tratamiento con placebo.

**Eventos adversos cardíacos:**

Los eventos adversos cardíacos fueron más frecuentes en los sujetos que recibieron PREVYMIS (13%) en comparación con los sujetos que recibieron placebo (6%). Los eventos adversos cardíacos más frecuentes fueron taquicardia (informada en el 4% de los sujetos que recibieron PREVYMIS y en el 2% de los sujetos que recibieron placebo) y fibrilación auricular (informada en el 3,5% de los sujetos que recibieron PREVYMIS y en el 1% de los sujetos que recibieron placebo). Estos eventos adversos se consideraron en su mayoría de severidad leve o moderada.

Se informó hipersensibilidad con PREVYMIS en un sujeto.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo discontinuaron la medicación del estudio debido a una reacción adversa (4,8% PREVYMIS vs. 3,6% placebo). Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de PREVYMIS fueron náuseas (1,6%), vómitos (0,8%) y dolor abdominal (0,5%).

**Hallazgos anormales de laboratorio: hematología, química clínica y otros datos cuantitativos**

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente significativos en los valores de laboratorio (por ejemplo, hematología, química, función renal y hepática) fue similar en los grupos de PREVYMIS y placebo. No hubo diferencias en la incidencia o el tiempo transcurrido hasta el injerto (*engraftment*) (definido como recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 500/\text{mm}^3$  en 3 días consecutivos después del trasplante) entre los grupos de PREVYMIS y placebo.

Se evaluaron biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos masculinos en el estudio P001 (ver Toxicología no clínica). Los cambios con respecto al estado basal en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B en suero,

hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés), hormona foliculo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés) y testosterona) fueron similares en los grupos de tratamiento con PREVMIS y placebo.

**Reacciones adversas en ensayos clínicos (Población pediátrica)**

No se han llevado a cabo ensayos clínicos en la población pediátrica.

**ENSAYOS CLÍNICOS**

**Diseño del ensayo y demografía del estudio**

**Receptores adultos de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (HSCT) alogénico seropositivos al CMV [R+]:** Estudio de fase III para evaluar la seguridad y eficacia de PREVMIS en la prevención de la infección clínicamente significativa por CMV en receptores adultos de un HSCT alogénico seropositivos al CMV [R+]. En la Tabla 6 se presenta un resumen de la demografía y diseño del ensayo:

**Tabla 6 - Resumen del diseño del ensayo y demografía de los pacientes para el ensayo de fase III en receptores de un HSCT (P001)**

Diseño del ensayo	Dosificación, vía de administración y duración	Sujetos de estudio (n)	Edad	Otras características demográficas	Características basales de los pacientes
Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	PREVMIS: Dosis de 480 mg QD o 240 mg QD, si se administra concomitantemente con CsA, hasta la semana 14 (~100 días) después del trasplante; la dosis es la misma tanto para los comprimidos orales como para la formulación IV.  Placebo: comprimidos orales de placebo que coinciden con los comprimidos orales de letermovir; solución salina normal o dextrosa al 5% como comparador de placebo para la formulación de letermovir IV.	Total: 565 PREVMIS: 373 Placebo: 192	Media: 50,8 años  Mediana: 54 años  Rango: (18 – 78 años)	Masculino: 58% Femenino: 42% 10% eran Asiáticos; 2% eran de Raza Negra o Africanos; y 7% eran Hispanos o Latinos	Las razones primarias más comunes del HSCT fueron la leucemia mieloide aguda (38%), el síndrome mielodisplásico (15%) y el linfoma (13%). El 50% de los sujetos recibieron un régimen mieloablativo, el 52% estaba recibiendo ciclosporina y el 42% estaba recibiendo tacrolimus. Doce por ciento (12%) de los sujetos resultaron positivos para el ADN del CMV en el estado basal.

Se aleatorizó a los sujetos (2:1) para recibir PREVYMIS o placebo. La aleatorización se estratificó según el centro de investigación y el nivel de riesgo de reactivación del CMV en el momento del ingreso al estudio. El medicamento del estudio se inició después del HSCT (Día 0-28 después del trasplante) y continuó hasta la semana 14 después del trasplante. Los sujetos fueron monitoreados hasta la semana 24 después del trasplante para determinar el criterio de valoración primario de eficacia.

En el estado basal, el 31% de los sujetos estaban en el estrato de alto riesgo definido por uno o más de los siguientes criterios: Donante (hermano) emparentado por el antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) con al menos una incompatibilidad en uno de los siguientes tres *loci* del gen HLA: HLA-A, -B o -DR, donante haploidentico; donante no emparentado con al menos una incompatibilidad en uno de los siguientes cuatro *loci* de genes del HLA: HLA-A, -B, -C y -DRB1; uso de sangre de cordón umbilical como origen de las células progenitoras; uso de injertos con depleción de células T *ex vivo*; enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés) de grado 2 o superior, que requiere corticosteroides sistémicos. El 69% restante de los sujetos no cumplió con ninguno de estos criterios de estrato de alto riesgo y, por lo tanto, se incluyeron en el estrato de bajo riesgo.

**Resultados del estudio**

*Infección clínicamente significativa por CMV*

El criterio de valoración primario de eficacia del estudio P001 fue la incidencia de infección clínicamente significativa por CMV hasta la semana 24 después del trasplante. La infección clínicamente significativa por CMV se definió como la aparición de la enfermedad por CMV en el órgano de destino, o el inicio de la terapia *pre-emptive* contra el CMV (PET) basada en la viremia por CMV documentada (utilizando el ensayo de Roche COBAS\* AmpliPrep/COBAS TaqMan\*, el límite inferior de cuantificación (LLOQ) es de 137 UI/mL, lo que equivale aproximadamente a 150 copias/mL) y la condición clínica del sujeto. Se utilizó el criterio "No-Completó = Fracaso (NC = F)", en el cual los sujetos que interrumpieron el estudio antes de la semana 24 después del trasplante o que tenían un resultado que faltaba en la semana 24 después del trasplante se contaron como fracasos.

PREVYMIS demostró una eficacia superior al placebo en el análisis del criterio de valoración primario de evaluación, como se muestra en la Tabla 7. La diferencia estimada del tratamiento de -23,5% fue estadísticamente significativa (valor p < 0,0001 unilateral).

**Tabla 7 - Resultados de eficacia del estudio P001 en receptores de un HSCT (Criterio NC = F, Población FAS)**

Parámetro	PREVYMIS (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
<b>Criterio de Valoración Primario</b> <b>(Proporción de sujetos en los que fracasa la profilaxis)</b>	<b>122 (37,5)</b>	<b>103 (60,6)</b>
<b>Motivos de los Fracasos<sup>B</sup></b>		
Infección clínicamente significativa por CMV para la semana 24 <sup>A</sup>	57 (17,5)	71 (41,8)
Inicio de la PET basada en la viremia por CMV documentada	52 (16,0)	68 (40,0)
Enfermedad por CMV en el órgano de destino	5 (1,5)	3 (1,8)

Discontinuación del estudio antes de la semana 24	56 (17,2)	27 (15,9)
Resultados faltantes dentro del margen de la visita realizada en la semana 24	9 (2,8)	5 (2,9)
<b>Diferencia en el tratamiento ajustada al estrato (PREVYMIS-Placebo)<sup>†</sup></b>		
Diferencia (IC del 95%)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
Valor-p	<0,0001	

<sup>‡</sup> Las categorías de fracasos son mutuamente excluyentes y se basan en la jerarquía de las categorías en el orden listado.

<sup>†</sup> La infección clínicamente significativa por CMV se definió como la enfermedad por CMV en el órgano de destino, o el inicio de la PET basada en la viremia por CMV documentada y la condición clínica del sujeto.

<sup>‡</sup> Los IC del 95% y el valor p para las diferencias entre tratamientos en cuanto al porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método Mantel-Haenszel ajustado a los estratos con la diferencia ponderada según la media armónica del tamaño de la muestra en cada grupo dentro de cada estrato (riesgo alto o bajo). Se utilizó un valor p unilateral  $\leq 0,0249$  para declarar la significación estadística.

Nota: FAS = Set de análisis completo; FAS incluye sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis de medicación del estudio, y excluye a los sujetos con ADN de CMV detectable en el estado basal. Criterio para el manejo de valores faltantes: "No Completó = Enfoque de Fracaso (NC = F)". Con el criterio NC = F, el fracaso se definió como todos los sujetos que desarrollaron infección clínicamente significativa por CMV o que interrumpieron prematuramente el estudio o que tuvieron un resultado faltante dentro del margen de la visita realizada en la semana 24 después del trasplante.

N = cantidad de sujetos en cada grupo de tratamiento.  
n (%) = Número (porcentaje) de sujetos en cada subcategoría.

En la Semana 14 después del trasplante, la tasa de eventos de Kaplan-Meier (K-M) para la infección clínicamente significativa por CMV fue del 6,8% en el grupo de tratamiento con PREVYMIS en comparación con el 41,3% en el grupo de tratamiento con placebo. En la Semana 24 posterior al trasplante, la tasa de eventos K-M para la infección clínicamente significativa por CMV fue del 18,9% en el grupo de tratamiento con PREVYMIS en comparación con el 44,3% en el grupo de tratamiento con placebo (valor p nominal de orden logarítmico estratificado bilateral <0,0001). Los factores asociados con la infección clínicamente significativa por CMV entre la Semana 14 y la Semana 24 después del trasplante entre los sujetos tratados con PREVYMIS incluyeron alto riesgo de reactivación del CMV en el estado basal, tener GVHD y el uso de esteroides en cualquier momento después de la aleatorización.

De los 373 sujetos tratados con PREVYMIS en el estudio P001, 56 (15,0%) tenían 65 años de edad o más. La seguridad y la eficacia fueron similares en sujetos mayores y jóvenes.

La eficacia favoreció sistemáticamente a PREVYMIS en todos los subgrupos, incluidos los estratos de bajo y alto riesgo de reactivación del CMV, el origen de del trasplante, la incompatibilidad del donante, el trasplante haploidentico, los regímenes de acondicionamiento, y los regímenes inmunosupresores concomitantes.

**Mortalidad**

La tasa de eventos K-M para la mortalidad por todas las causas en los grupos de letermovir versus placebo fue de 12,1% versus 17,2% en la Semana 24 después del trasplante, y 23,8% versus 27,6% en la Semana 48 después del trasplante.

La tasa de eventos K-M para la mortalidad relacionada con el CMV (definida como la muerte debido a cualquier motivo en pacientes con infección clínicamente significativa por CMV [criterio de valoración primario]) en el grupo de tratamiento con letermovir versus el tratamiento con placebo fue de 0,7% versus 9,1% en la Semana 24 después del trasplante (valor p nominal de orden logarítmico estratificado bilateral <0,0001), y de 3,6% versus 16,0% en la semana 48 después del trasplante (valor p nominal de orden logarítmico estratificado bilateral <0,0001).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay experiencia de sobredosis en humanos con PREVYMIS. Durante ensayos clínicos de Fase 1, 86 sujetos sanos recibieron dosis que variaron de 720 mg/día a 1440 mg/día de PREVYMIS 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 sobredosis con 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 la diálisis resultará en una eliminación significativa de PREVYMIS en la circulación sistémica.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

### **PRESENTACIONES**

PREVYMIS comprimidos recubiertos

PREVYMIS se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

PREVYMIS solución inyectable

PREVYMIS se presenta en un frasco ampolla monodosis.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

PREVYMIS comprimidos recubiertos

Conservar en el envase original antes de usar. Conservar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

PREVYMIS solución inyectable

Conservar el frasco ampolla de 20°C a 25°C. Conservar en la caja original para protegerlo de la exposición a la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.000

PREVYMIS comprimidos recubiertos

Fabricado por: **MSD International GmbH T/A MSD Ireland**, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary – Irlanda.



**PROYECTO DE PROSPECTO**



Acondicionado primario y secundario por: **Schering Plough Labo N.V.**, Industriepark 30, Heist-Op-Den-Berg 2220 – Bélgica.

PREVYMIS solución inyectable

Fabricado y acondicionado primario por: **MSD International GmbH T/A MSD Ireland**, Dublin Road, Co. Carlow, Carlow – Irlanda.

Acondicionado secundario por: **Schering Plough Labo N.V.**, Industriepark 30, Heist-Op-Den-Berg 2220 – Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: .....

MK8228-ARG-2019-019783-PC-PPI-MF

231573 – Mar2020 y 235148 – May2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-77075309- MSD - Prospectos - Certificado N59.000

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.17 17:42:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.17 17:42:08 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**PREVMIS®**

**LETERMOVIR**

Comprimidos recubiertos 240 - 480 mg – Vía oral

Solución inyectable 240 mg/12 mL (20 mg/mL) - 480 mg/24 mL (20 mg/mL) – Vía endovenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea esto con cuidado antes de comenzar a utilizar PREVMIS (letermovir) y cada vez que renueve su prescripción. Este prospecto es un resumen y no le informará todo acerca de este medicamento. Hable con su profesional de la salud sobre su afección médica y el tratamiento y consulte si hay alguna nueva información sobre PREVMIS.

**¿Para qué se utiliza PREVMIS?**

PREVMIS es un medicamento bajo receta archivada que ayuda a los adultos de 18 años de edad y mayores a prevenir de contraer la enfermedad por el CMV (citomegalovirus). El CMV es un virus que muchas personas tienen, pero ni siquiera lo saben. Para la mayoría de las personas, el CMV solamente permanece en su cuerpo y no les hace ningún daño. Sin embargo, si su sistema inmunológico se debilita después de recibir un trasplante de médula ósea, puede estar en alto riesgo de enfermarse por el CMV.

**¿Cómo funciona PREVMIS?**

PREVMIS es un medicamento antiviral. Detiene la multiplicación del CMV.

**¿Cuáles son los componentes de PREVMIS?**

**PREVMIS está disponible como comprimidos recubiertos o solución inyectable.**

Cada comprimido recubierto de PREVMIS 240 mg contiene: **Letermovir 240 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 292 mg; Croscarmelosa sódica 30 mg; Povidona 25 20 mg; Dióxido de silicio coloidal 12 mg; Estearato de magnesio 6 mg. Recubrimiento: Opadry® II 39K120004\* 18 mg; Cera carnauba 0,024 mg.

Cada comprimido recubierto de PREVMIS 480 mg contiene: **Letermovir 480 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 584 mg; Croscarmelosa sódica 60 mg; Povidona 25 40 mg; Dióxido de silicio coloidal 24 mg; Estearato de magnesio 12 mg. Recubrimiento: Opadry® II 39K140009\* 29 mg; Cera carnauba 0,036 mg.

\*Composición de Opadry®: Lactosa monohidrato; Hipromelosa 2910; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo (solo para los comprimidos de 480 mg).

PREVMIS también está disponible como solución inyectable para infusión intravenosa de 240 mg o 480 mg.

Cada mL de PREVMIS solución inyectable contiene: **Letermovir 20 mg**. Excipientes: Hidroxipropilbetadex 150 mg; Cloruro de sodio 3,10 mg; Hidróxido de sodio 1,20 mg c.s.p. pH 7.5; Agua para inyectables c.s.p 1 mL.

**PREVMIS viene en las siguientes formas farmacéuticas:**

Comprimido recubierto: 240 mg y 480 mg.

Solución inyectable: 20 mg/mL. Disponible en 240 mg/12 mL y 480 mg/24 mL.

**No tome PREVYMIS si usted:**

- Es alérgico a letermovir o a cualquiera de los demás componentes de PREVYMIS.
- Está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
  - Pimozida (para el síndrome de Tourette).
  - Alcaloides del ergot (para los dolores de cabeza de tipo migrañoso).

Si está tomando PREVYMIS con ciclosporina, no tome lovastatina, rosuvastatina, simvastatina, o bosentan.

**Para ayudar a evitar las reacciones adversas y asegurar el uso adecuado, hable con su profesional de la salud antes de tomar PREVYMIS. Hable sobre cualquier afección o problemas de salud que pueda tener, incluyendo si usted:**

- Tiene enfermedad renal.
- Tiene enfermedad hepática.
- Está embarazada o está tratando de quedar embarazada. Se desconoce si PREVYMIS dañará a su bebé mientras esté embarazada.
- Está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si PREVYMIS pasa a la leche materna y se transmite a su bebé.

Dígale a su profesional de la salud sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo cualquier fármaco, vitaminas, minerales, suplementos naturales o medicamentos alternativos.

**Los siguientes medicamentos pueden interactuar con PREVYMIS:**

- Si toma alguno de estos medicamentos, asegúrese de decirle a su médico.
  - Alfentanilo, fentanilo (para el dolor severo)
  - Amiodarona (utilizada para corregir los latidos cardíacos irregulares)
  - Midazolam (utilizado como sedante)
  - Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (utilizados para prevenir el rechazo al trasplante)
  - Voriconazol (para infecciones fúngicas)
  - Estatinas, tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina (para el colesterol alto)
  - Omeprazol, pantoprazol (para las úlceras estomacales y otros problemas estomacales)
  - Gliburida, repaglinida, rosiglitazona (para alto nivel de azúcar en sangre)
  - Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (para ataques o convulsiones)
  - Warfarina (utilizada como anticoagulante o para los coágulos sanguíneos)
  - Rifabutina, rifampicina (para las infecciones micobacterianas)
  - Bosentan (para la presión sanguínea alta en los vasos pulmonares)

- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un producto herbario)
- Efavirenz, etravirina, nevirapina (para el HIV)
- Modafinilo (para la vigilia)
- Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de medicamentos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.
- Puede pedirle a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que pueden interactuar con PREVYMIS.
- No comience o detenga la ingesta de otro medicamento sin decirle a su médico antes.

#### **Cómo tomar PREVYMIS:**

Puede recibir PREVYMIS de dos maneras diferentes: como comprimidos recubiertos o de manera IV (intravenosa). Es importante que no pierda ni saltee las dosis de PREVYMIS.

#### **Dosis habituales para adultos:**

##### **Si toma los comprimidos:**

- **Tome 1 comprimido una vez al día.**
  - Tómelo a la misma hora cada día.
  - Tómelo con o sin alimentos.
  - Trague el comprimido entero. No rompa, triture o mastique el comprimido.
- Tome este medicamento exactamente como su médico le indique tomarlo.
- Consérvelo en el envase original hasta que esté listo para tomarlo.
- No deje de tomar PREVYMIS sin hablar primero con su médico.
- No se quede sin PREVYMIS.

##### **Si recibe PREVYMIS de manera IV (intravenosa):**

- Recibirá PREVYMIS una vez al día y le tomará aproximadamente 1 hora.

#### **Sobredosis:**

Si toma más PREVYMIS que la dosis prescrita, llame a su médico de inmediato.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

#### **Dosis omitidas:**

##### **Si olvida tomar los comprimidos:**

Si olvida tomar una dosis de PREVYMIS, tómela tan pronto como se acuerde.

Si no se acuerda hasta casi la hora de la siguiente dosis, sátese la última dosis y tome la siguiente dosis a su hora habitual.

- No tome dos dosis de PREVMIS a la misma hora para compensar la dosis olvidada.
- Si no está seguro de qué hacer, contacte a su médico o farmacéutico.

**Si recibe PREVMIS de manera IV (intravenosa):**

- Si pierde su cita, vuélvala a programar de inmediato.

**¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de PREVMIS?**

Estas no son todas las reacciones adversas posibles que puede sentir cuando utiliza PREVMIS. Si experimenta alguna reacción adversa no mencionada en la lista, contáctese con su profesional de la salud.

Reacciones adversas frecuentes de PREVMIS:

- Náuseas
- Diarrea
- Vómitos

Si tiene un síntoma problemático o reacción adversa no mencionada en la lista o que se vuelve lo suficientemente seria como para interferir con sus actividades diarias, hable con su profesional de la salud.

**PRESENTACIONES**

PREVMIS comprimidos recubiertos

PREVMIS se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

PREVMIS solución inyectable

PREVMIS se presenta en un frasco ampolla monodosis.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

PREVMIS comprimidos recubiertos

Conservar en el envase original antes de usar. Conservar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

PREVMIS solución inyectable

Conservar el frasco ampolla de 20°C a 25°C. Conservar en la caja original para protegerlo de la exposición a la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

## PROYECTO DE PROSPECTO



Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234**.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 59.000

PREVYMIS comprimidos recubiertos

Fabricado por: **MSD International GmbH T/A MSD Ireland**, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary – Irlanda.

Acondicionado primario y secundario por: **Schering Plough Labo N.V.**, Industriepark 30, Heist-Op-Den-Berg 2220 – Bélgica.

PREVYMIS solución inyectable

Fabricado y acondicionado primario por: **MSD International GmbH T/A MSD Ireland**, Dublin Road, Co. Carlow, Carlow – Irlanda.

Acondicionado secundario por: **Schering Plough Labo N.V.**, Industriepark 30, Heist-Op-Den-Berg 2220 – Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

### ¿Cuándo fue revisado por última vez este prospecto?

Este prospecto fue revisado por última vez: .....

MK8228-ARG-2019-019783-PC-PPI-MF  
231573 – Mar2020 y 235148 – May2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-77075309- MSD - Inf pacientes - Certificado N59.000.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.17 17:42:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.17 17:42:34 -03:00