



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5453-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Julio de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000414-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000414-18-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA S.R.L. en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2019-05988234-APN-DGA#ANMAT .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PREVYMIS y nombre/s genérico/s LETERMOVIR , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L. , representante del laboratorio MERCK SHARP & DOHME CORP. .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 22/04/2019 11:28:27 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...” , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME CORP. representada por MSD ARGENTINA S.R.L. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000414-18-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.07.05 16:14:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIIT 30715117564
Date: 2019.07.05 16:14:22 -0300'



INFORMACION PARA EL PACIENTE

PREVYMIS®

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 PREVYMIS (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 PREVYMIS.

¿Para qué se utiliza PREVYMIS?

PREVYMIS es un medicamento que ayuda a los adultos de 18 años 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 enfermar por el CMV.

¿Cómo funciona PREVYMIS?

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

¿Cuáles son los componentes de PREVYMIS?

PREVYMIS está disponible como comprimidos recubiertos o solución inyectable.

Cada comprimido recubierto de PREVYMIS 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 PREVYMIS 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).

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

Cada mL de PREVYMIS 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.

PREVYMIS viene en las siguientes formas farmacéuticas:

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 PREVMIS si usted:

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

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

Para ayudar a evitar las reacciones adversas y asegurar el uso adecuado, hable con su profesional de la salud antes de tomar PREVMIS. 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 quedar embarazada. Se desconoce si PREVMIS dañará a su bebé mientras esté embarazada.
- Está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si PREVMIS 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 PREVMIS:

- Si toma alguno de estos medicamentos, asegúrese de decirle a su médico.
 - Alfentanilo, fentanilo (para el dolor severo)
 - Midazolam (utilizado como sedante)
 - Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (utilizados para prevenir el rechazo al trasplante)
 - Voriconazol (para infecciones fúngicas)
 - Estatinas, tales como atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina (para el colesterol alto)
 - Gliburida, repaglinida, rosiglitazona (para alto nivel de azúcar en sangre)
 - Fenitoina (para ataques o convulsiones)
 - Warfarina (utilizada como anticoagulante o para los coágulos sanguíneos)
 - Amiodarona (utilizada para corregir los latidos cardíacos irregulares)
 - Omeprazol, pantoprazol (para úlceras estomacales y otros problemas estomacales)
- Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de medicamentos y muéstrésela 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 PREVMIS.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

Página 2 de 5

- No comience o detenga la ingesta de otro medicamento sin decirle a su médico antes.

Cómo tomar PREVMIS:

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

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 PREVMIS sin hablar primero con su médico.
- No se quede sin PREVMIS.

Si recibe PREVMIS de manera IV (intravenosa):

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

Sobredosis:

Si toma más PREVMIS 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 PREVMIS, 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.

PROYECTO DE PROSPECTO



¿Cuáles son las reacciones adversas de PREVYMIS?

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

Reacciones adversas frecuentes de PREVYMIS:

- Náuseas
- Diarrea
- Vómito

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

PREVYMIS comprimidos recubiertos

PREVYMIS se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

PREVYMIS solución inyectable

PREVYMIS se presenta en frascos ampolla monodosis.

CONDICIONES DE CONSERVACION 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.

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.

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°

PREVYMIS comprimidos recubiertos

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

¿Cuándo fue revisado por última vez este prospecto?

Este prospecto fue revisado por última vez:

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

221005 – Ene2019

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



NERONE José Marcos
CUIL 20275088081

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

Confidencial

Página 5 de 5



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

PREVYMIS®

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

FORMULA

Cada comprimido recubierto de PREVYMIS 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 PREVYMIS 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).

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

Cada mL de PREVYMIS 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.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

Adultos

PREVYMIS (letermovir) está indicado para la profilaxis de la infección por citomegalovirus (CMV) en receptores adultos seropositivos al CMV [R+] de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT).

Pediátricas (< 18 años de edad)

La seguridad y eficacia de PREVYMIS 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

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

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

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 períodos 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 de letermovir (CL) 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, la 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%) ^β |
|-------------------------------|--|
| 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) |

^β 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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

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 ($AUC_{0-\infty}$) 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 medicamentosas).

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 más 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-glucurónido 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. No hubo un impacto relevante en términos clínicos 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 [CPC], 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 Letemovir 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/1,73m²) y severa (TFGe menor que 30 ml/min/1,73m²), respectivamente, en comparación con sujetos sanos. Los cambios en la exposición a letemovir 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 letemovir 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 letemovir 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

Letemovir 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 letemovir afecta la formación de unidades de genoma de longitud adecuada e interfiere con la maduración del virión.

Actividad antiviral

La mediana del valor de CE₅₀ de letemovir 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 CE₅₀ por genotipo gB del CMV (n = 70).

Resistencia viral

En cultivo celular

Los genes 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 letemovir. Las mutaciones se localizan en el gen UL56 y ocurren entre los residuos de aminoácidos 231 y 369 (V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). Los valores de CE₅₀ para estas mutaciones son de 2,1 a >3000 veces más altos que para el virus de referencia de tipo salvaje. Los cocientes de CE₅₀ >3000 se interpretan como resistencia absoluta a letemovir, ya que la reducción del rendimiento viral se produce a concentraciones de letemovir visiblemente citotóxicas. No se conocen mutaciones de resistencia a letemovir localizadas en el gen UL89.

En estudios clínicos

En un ensayo de Fase 2b en el que se evaluaron dosis de letemovir 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 letemovir 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) resistente a letemovir (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 22 sujetos tratados con letermovir, en la población FAS que experimentó fracaso en la profilaxis y de los que se disponía de muestras para análisis. Un sujeto tenía una GV resistente a letermovir (V236M).

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). Estos inhibidores de la ADN polimerasa son completamente activos contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia al letermovir.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Consideraciones posológicas

PREVMIS comprimidos recubiertos

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

PREVMIS solución inyectable

- 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.

PREVMIS 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 PREVMIS es de 480 mg administrada una vez al día.

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

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

Población pediátrica (< 18 años de edad):

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

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; la 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.

- 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. No utilice el frasco ampolla si la solución esta descolorida o contiene partículas visibles.
- 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 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, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche si se observan decoloración o partículas visibles.

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 utilizados para la administración intravenosa compatibles

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 y cuando ambos productos estén en cloruro de sodio al 0,9%, según las instrucciones aprobadas de los respectivos productos.

- Ampicilina sódica

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

- Globulina antitimocítica
- 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 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 incompatibles y otros materiales usados 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), etileno acétato de vinilo (EVA) y poliolefina (polipropileno y polietileno).

Materiales de los equipos de infusión:

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

Plastificantes:

Dietil hexil ftalato (DEHP), tris (2-etilhexil) trimelitato (TOTM), butilbencilftalato (BBP).

Catéteres:

Poliuretano radiopaco.

Medicamentos y otros materiales utilizados para la administración intravenosa incompatibles

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 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, dígalos que omitan la dosis omitida 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).

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).

Ciclosporina con lovastatina, rosuvastatina o simvastatina

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 rhabdomiólisis (ver Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Consideraciones generales). De acuerdo con la monografía del producto para estas estatinas, que contraindica la coadministración con ciclosporina, la coadministración con PREVYMIS en combinación con ciclosporina está contraindicada.

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).

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

Interacciones medicamentosas serias

Pimozida

Pimozida está contraindicada con PREVYMIS. La administración concomitante de PREVYMIS puede resultar en un aumento de las contraindicaciones 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).

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).

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).

Consideraciones Generales

Efecto de otros medicamentos sobre PREVYMIS

Letermovir es un sustrato de transportadores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3). 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).

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. PREVYMIS 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 descritas 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^a (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 ^a | Comentario clínico |
|--|---|--|
| Agente antiarrítmico | | |
| 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. Cuando PREVMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina, no se recomienda el uso de amiodarona. |
| Agentes antidiabéticos | | |
| Ejemplos: Gliburida, repaglinida, rosiglitazona | ↑ Gliburida ↑ Repaglinida | PREVMIS puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gliburida, repaglinida y rosiglitazona. |

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

| | | |
|--|--|---|
| | ↑ Rosiglitazona | <p>Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa durante la administración concomitante de gliburida, repaglinida y rosiglitazona[§].</p> <p>Cuando PREVYMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina, no se recomienda el uso de repaglinida.</p> |
| Antifúngicos | | |
| Voriconazol [‡] | ↓ Voriconazol | La administración concomitante de PREVYMIS con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda un monitoreo minucioso para reducir la eficacia del voriconazol [§] . |
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa | | |
| Atorvastatina [‡] | ↑ Atorvastatina | <p>La administración concomitante de PREVYMIS con atorvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La dosis de atorvastatina no debe exceder los 20 mg diarios cuando se administra concomitantemente con PREVYMIS[§]. Monitorear minuciosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas como la miopatía.</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con ciclosporina, no se recomienda el uso de atorvastatina.</p> |
| Simvastatina, lovastatina, rosuvastatina | ↑ Simvastatina Lovastatina Rosuvastatina | <p>Cuando PREVYMIS es administrado concomitantemente con ciclosporina, el uso de lovastatina o rosuvastatina o simvastatina está contraindicado (Ver Contraindicaciones).</p> <p>No se recomienda el uso concomitante con PREVYMIS.</p> |
| Fluvastatina, pravastatina, | ↑ Fluvastatina Pravastatina, | <p>Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con estas estatinas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de estatinas[§]. Monitorear minuciosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas como la miopatía.</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con ciclosporina, remitirse a la monografía de productos de las estatinas para recomendaciones específicas de dosificación de las estatinas[§].</p> |
| Inmunosupresores | | |
| Ciclosporina [‡] | ↑ Ciclosporina ↑ Letemovir | <p>La administración concomitante de PREVYMIS con ciclosporina aumenta las concentraciones de letemovir y ciclosporina.</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con ciclosporina (un potente inhibidor de OATP1B1/3), la dosis de PREVYMIS debe reducirse a 240 mg una vez al día (ver Posología y forma de administración, Dosis recomendada y</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | | 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 PREVYMIS y la dosis de ciclosporina debe ajustarse según sea necesario [§] . |
| Sirolimus [†] | ↑ Sirolimus | La administración concomitante de PREVYMIS con sirolimus aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus. El monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre completa debe realizarse durante y en el momento de la discontinuación de PREVYMIS y la dosis de sirolimus debe ajustarse según sea necesario [§] . Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con sirolimus, remitirse a la monografía de producto de sirolimus para recomendaciones específicas de dosificación de sirolimus [§] . |
| Tacrolimus [†] | ↑ Tacrolimus | La administración concomitante de PREVYMIS 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 PREVYMIS y la dosis de tacrolimus debe ajustarse según sea necesario [§] . |
| Inhibidores de la bomba de protones | | |
| Omeprazol Pantoprazol | ↓ Omeprazol ↓ Pantoprazol | La administración concomitante de PREVYMIS con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI) 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 PREVYMIS [§] . |
| Sustratos de CYP2C9/19 | | |
| Ejemplos: Fenitoína [#] , warfarina [#] | ↓ Concentraciones de sustratos de CYP2C9/19 | PREVYMIS puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sustrato de CYP2C9/19. El monitoreo frecuente de las concentraciones de fenitoína se debe realizar cuando se administra concomitantemente fenitoína con PREVYMIS [§] . El monitoreo frecuente de las INR se debe realizar cuando se administra concomitantemente warfarina con PREVYMIS [§] . |
| Sustratos de CYP3A[†] | | |
| Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam [‡] , quinidina | ↑ Concentraciones de sustrato de CYP3A | PREVYMIS puede aumentar las concentraciones plasmáticas del sustrato CYP3A. Se recomienda el monitoreo frecuente para detectar reacciones adversas relacionadas con los sustratos de CYP3A durante la administración concomitante. Puede |

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>ser necesario el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A[§] (ver Advertencias y precauciones).</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con un sustrato de CYP3A, consultar la monografía de producto de sustrato de CYP3A para la dosificación del sustrato de CYP3A con un inhibidor moderado de CYP3A[§].</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con alfentanil, fentanilo, y midazolam, monitorear minuciosamente a los pacientes en busca de reacciones adversas tales como depresión respiratoria y sedación prolongada.</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con quinidina, monitorear minuciosamente a los pacientes en 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 la monografía de producto del sustrato CYP3A para la dosificación del sustrato de CYP3A con un inhibidor potente de CYP3A[§].</p> |
| <p>[§] Esta tabla no incluye a todas ellas.</p> <p>[†] ↓ =disminuir, ↑=aumentar</p> <p>[‡] Estas interacciones han sido estudiadas (ver Características farmacológicas/propiedades, Farmacocinética).</p> <p>[§] Consultar la monografía de producto correspondiente.</p> <p>[#] No se ha estudiado la administración concomitante de PREVYMIS con fenitoína o warfarina.</p> <p>[¶] Basado en estudios <i>in vivo</i> con midazolam. Remitirse a la monografía de producto correspondiente.</p> | | |

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con PREVYMIS

No se espera ninguna interacción medicamentosa relevante en términos clínicos cuando PREVYMIS se administra concomitantemente con inhibidores de la P-glicoproteína (P-gp).

No hubo cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de P-gp, 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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa en sujetos sanos con PREVYMIS y medicamentos con probabilidad de ser administrados concomitantemente o medicamentos comúnmente usados como pruebas para interacciones farmacocinéticas (ver Tabla 3 y Tabla 4).

Los resultados *in vitro* indican que letermovir es un sustrato de OATP1B1/3, P-gp, 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). No se prevé que los cambios en las concentraciones plasmáticas de letermovir debido a la inhibición del P-gp sean clínicamente relevantes. No se prevé que la inhibición de los UGTs tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de letermovir. 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 PREVYMIS 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 PREVYMIS 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 administra concomitantemente con PREVYMIS (ver Tabla 2 en Interacciones medicamentosas, Interacciones medicamentosas). La administración concomitante de PREVYMIS 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 PREVYMIS 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 P-gp, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), el OAT3 y el transportador de absorción hepática OATP1B1/3 *in vitro*. La administración concomitante de PREVYMIS 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 P-gp, o aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la administración concomitante con PREVYMIS 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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

medicamento administrado concomitantemente

| Medicamento administrado concomitantemente | Régimen de medicamento administrado concomitantemente | Régimen con letermovir | N | Relación de la media geométrica [CI del 90%] de la PK de letermovir con/sin medicamento administrado concomitantemente (Sin efecto = 1,00) | |
|--|---|---------------------------|----|--|----------------------|
| | | | | AUC | C _{max} |
| Antifungicos | | | | | |
| Fluconazol | 400 mg dosis única PO | 480 mg dosis única PO | 14 | 1,11 (1,01, 1,23) | 1,06 (0,93, 1,21) |
| Inmunosupresores | | | | | |
| 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

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 con letermovir | N | Relación de la media geométrica [CI del 90%] de la PK del medicamento administrado concomitantemente con/sin letermovir | |
|--|---|----------------------------|----|---|----------------------|
| | | | | AUC | C _{max} |
| Sustratos del CYP3A | | | | | |
| 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) |
| Sustratos P-gp | | | | | |
| 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) |
| Inmunosupresores | | | | | |
| 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) |
| Antifúngicos y Antivirales | | | | | |
| 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) |

PROYECTO DE PROSPECTO



| | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|----|----------------------|----------------------|
| Fluconazol | 400 mg dosis única PO | 480 mg dosis única PO | 14 | 1,03 (0,99, 1,08) | 0,95 (0,92, 0,99) |
| 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) |
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa | | | | | |
| 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) |
| Anticonceptivos orales | | | | | |
| 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_T) 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

No se han establecido las interacciones con productos herbáceos.

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 embrio fetal en ratas y conejos cuyas madres fueron expuestas en forma sistémica a AUC de aproximadamente 11 y 2 veces, respectivamente, dicha AUC es la que se llega con la dosis recomendada en humanos (RHD). 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 varones con potencial reproductivo

Infertilidad

Jose Néron
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

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 con 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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

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) ≥ 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) 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, que 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 la 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 ≥ 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 de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo de Fase 3 (estudio P001) en el que receptores de 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 seropositivos al CMV [R+] de un HSCT alogénico

La seguridad de PREVYMIS fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001) de Fase 3 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 (%) |
| Gastrointestinal | | |
| 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 (HL), hormona folículo estimulante (FSH) y testosterona) fueron similares en los grupos de tratamiento con PREVYMIS y placebo.

Reacciones adversas en ensayos clínicos (Población pediátrica)

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

ENSAYOS CLÍNICOS

Diseño del ensayo y demografía del estudio

Receptores adultos de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) seropositivos al CMV [R+]: Estudio de fase III para evaluar la seguridad y eficacia de PREVYMIS en la prevención de la infección clínicamente significativa por CMV en receptores de un HSCT alogénico adultos 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 | PREVYMIS: 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 PREVYMIS: 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 HCST fueron la leucemia mieloide aguda (38%), el síndrome mielodisplásico (15%) y el linfoma (13%). El 50% de los sujetos recibieron un régimen mieloablatoivo, 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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

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) con al menos una incompatibilidad en uno de los siguientes tres locus del gen HLA: HLA-A, -B o -DR, donante haploidéntico; donante no emparentado con al menos una incompatibilidad en uno de los siguientes cuatro locus de genes del HLA: HLA-A, -B, -C y -DRB1; uso de sangre de cordón umbilical como origen de las células madre; uso de injertos con depleción de células T *ex vivo*; enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) 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

Infeción 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.

PREVMIS 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 | PREVMIS (N = 325) n (%) | Placebo (N = 170) n (%) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Criterio de Valoración Primario (Proporción de sujetos en los que fracasa la profilaxis) | 122 (37,5) | 103 (60,6) |
| Motivos de los Fracasos[¶] | | |
| Infección clínicamente significativa por CMV para la semana 24 [†] | 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) |
| Diferencia en el tratamiento ajustada al estrato (PREVMIS-Placebo)[‡] | | |
| Diferencia (CI del 95%) | -23,5 (-32,5, -14,6) | |
| Valor-p | <0,0001 | |

[¶] Las categorías de fracasos son mutuamente excluyentes y se basan en la jerarquía de las categorías en el orden enumerado.
[†] 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.

* 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 PREVMIS 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 PREVMIS 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 PREVMIS 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 PREVMIS 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 PREVMIS 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 haploide, 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 de PREVMIS. Durante ensayos clínicos de Fase 1, 86 sujetos sanos recibieron dosis que variaron de 720 mg/día a 1440 mg/día de PREVMIS 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 de PREVMIS. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas en los pacientes e instaurar un tratamiento sintomático apropiado.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

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 frascos ampolla monodosis.

CONDICIONES DE CONSERVACION 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°

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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

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

221005 – Ene2019



NERONE José Marcos
CUIL 20275088081
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

Confidencial



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



PREVYMIS®
LETERMOVIR 240 mg
Vía oral

Lote:
Vto.:



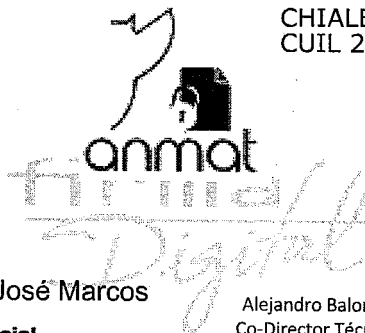
BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



NERONE José Marcos



Página 1 de 1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



PREVMIS®
LETTERMOVIR 240 mg/12 mL (20 mg/mL)
Via endovenosa

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



NERONE José Marcos



Página 1 de 1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



PREVYMIS®
LETTERMOVIR 480 mg
Via oral

Lote:
Vto.:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



NERONE José Marcos



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
Firma Digital

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



PREVMIS®
LETERMOVIR 480 mg/24 mL (20 mg/mL)
Vía endovenosa

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



NERONE José Marcos

Confidencial

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



PREVYMIS®

LETERMOVIR 240 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido recubierto de PREVYMIS 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.

*Composición de Opadry®: Lactosa monohidrato; Hipromelosa 2910; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro amarillo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

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.

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

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



NERONE José Marcos



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



PREVYMIS®

LETERMOVIR 240 mg/12 mL (20 mg/mL)

Solución inyectable – Vía endovenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada ml de PREVYMIS 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1 frasco ampolla monodosis.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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 REPERTISE SIN NUEVA RECETA.

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

INDUSTRIA IRLANDESA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vto.:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



NERONE José Marcos



anmat
Firma Digital

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



PREVYMIS®

LETERMOVIR 480 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido recubierto de PREVYMIS 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

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.

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

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



NERONE José Marcos



Página 1 de 1

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



PREVYMIS®

LETtermovIR 480 mg/24 mL (20 mg/mL)

Solución inyectable – Vía endovenosa

· VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada ml de PREVYMIS 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1 frasco ampolla monodosis.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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.

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

INDUSTRIA IRLANDESA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vto.:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



NERONE José Marcos

Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.