

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten
PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 240 mg Letemovir.

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 480 mg Letemovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 240-mg-Filmtablette enthält 4 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede 480-mg-Filmtablette enthält 6,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede 240-mg-Filmtablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Jede 480-mg-Filmtablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale Tablette mit den Abmessungen 16,5 mm × 8,5 mm, die auf der einen Seite mit „591“ und auf der anderen Seite mit dem MSD Logo geprägt ist.

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

Rosafarbene, ovale bikonvexe Tablette mit den Abmessungen 21,2 mm × 10,3 mm, die auf der einen Seite mit „595“ und auf der anderen Seite mit dem MSD Logo geprägt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

PREVYMIS ist auch als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar (240 mg und 480 mg).

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

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt eine 480 mg Tablette einmal täglich.

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

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

Dosisanpassung

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

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

Vergessene Dosis

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine vergessene Dosis von PREVYMIS nachgeholt werden muss, sobald dies bemerkt wird. Falls sich diese nicht erinnern, bis es schon Zeit ist, die nächste Dosis einzunehmen, sollte die vergessene Dosis ausgelassen und mit dem gewohnten Dosierungsschema fortgefahren werden. Die Patienten sollten ihre nächste Dosis nicht verdoppeln oder mehr einnehmen als verordnet.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh

Klasse C) Leberfunktionsstörung wird PREVYMIS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur Einnahme.

Die Tablette sollte im Ganzen geschluckt werden und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tablette sollte nicht geteilt, zerdrückt oder gekaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Bei Kombination von Letermovir mit Ciclosporin:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung der CMV-DNA

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

Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Wechselwirkungen

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

- möglichen klinisch signifikanten Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gemeinsam angewendeten anderen Arzneimitteln oder Letermovir,

- signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln und damit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung des gemeinsam angewendeten Arzneimittels.

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

Wechselwirkungen

PREVYMIS sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind (z.B. Alfentanil, Fentanyl und Chinidin), mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann. Eine engmaschige Überwachung und/oder Dosisanpassung von gemeinsam angewendeten CYP3A-Substraten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Letemovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken (siehe Abschnitt 4.5).

Ein therapeutisches Monitoring (therapeutic drug monitoring, TDM) wird daher für Voriconazol und Phenytoin empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

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

Sonstige Bestandteile

PREVYMIS enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

- Die geschätzte Letemovir-Plasmaexposition ist unterschiedlich, abhängig vom gewählten Dosierungsregime (siehe Tabelle in Abschnitt 5.2). Daher sind die klinischen Auswirkungen der Wechselwirkungen abhängig vom gewählten Letemovir-Therapie regime und davon, ob Letemovir mit Ciclosporin kombiniert wird oder nicht.

- Die Kombination von Ciclosporin und Letemovir kann zu stärker ausgeprägten oder zusätzlichen Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel führen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Letemovir (siehe Tabelle 1).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Letemovir

Die Elimination von Letemovir erfolgt *in vivo* über biliäre Ausscheidung und Glucuronidierung. Die relative Bedeutung dieser Eliminationswege ist nicht bekannt. Bei beiden Eliminationswegen erfolgt die aktive Aufnahme in Hepatozyten über den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/3. Nach der Aufnahme wird die Glucuronidierung von Letemovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint wohl Letemovir dem P-gp- und BCRP-vermittelten Efflux in Leber und Darm (siehe Abschnitt 5.2) zu unterliegen.

Induktoren von metabolisierenden Enzymen oder Transportern

Es wird davon ausgegangen, dass die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Induktoren zu einem verminderten Plasmaspiegel von Letemovir führt.

Oral angewendetes Letemovir ohne Ciclosporin:

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

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

Starke Induktoren können zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Letemovir führen.

-Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifabutin und Phenobarbital.

-Beispiele für moderate Induktoren sind Thioridazin, Modafinil, Ritonavir, Lopinavir, Efavirenz und Etravirin.

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

Inhibitoren von OATP1B1 oder 3

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

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

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

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

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

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

Wirkung von Letemovir auf andere Arzneimittel

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

Letemovir ist in aller Regel *in vivo* ein Induktor von Enzymen und Transportern. Im Allgemeinen kann eine Induktion erwartet werden, außer es wird gleichzeitig ein bestimmtes Enzym oder Transporter inhibiert (siehe unten). Daher kann Letemovir potenziell zu niedrigeren Plasmakonzentrationen und möglicherweise verminderter Wirksamkeit von gemeinsam verabreichten Arzneimitteln führen, die hauptsächlich über den Metabolismus oder durch aktiven Transport eliminiert werden.

Das Ausmaß des induzierenden Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letemovir ab und davon, ob Letemovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird.

Der volle induzierende Effekt kann 10 bis 14 Tage nach Beginn der Anwendung von Letemovir erwartet werden. Die Zeit, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel jeweils braucht, den Steady-State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist.

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

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

Über CYP3A metabolisierte Arzneimittel

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

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

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

Aufgrund der zeitabhängigen Inhibition und der gleichzeitigen Induktion wird der Nettoeffekt der Enzymhemmung möglicherweise erst nach 10 bis 14 Tagen erreicht. Die Zeitdauer, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel braucht den Steady-State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist. Nach dem Behandlungsende dauert es 10 bis 14 Tage, bis der inhibitorische Effekt verschwunden ist. Bei einer Überwachung wird empfohlen, diese in den ersten beiden Wochen nach Beginn und Absetzen der Anwendung von Letemovir durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4) sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir.

Von OATP1B1/3 transportierte Arzneimittel

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

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

Über CYP2C9 und/oder CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel

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

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

Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung bei oraler Anwendung von Letemovir ohne Ciclosporin nicht so ausgeprägt ist, wie unter i.v.-Anwendung von Letemovir mit oder ohne

Ciclosporin oder oraler Anwendung mit Ciclosporin. Dies ist zu beachten, wenn das Letemovir-Regime während der Behandlung mit einem CYP2C9- oder CYP2C19-Substrat geändert wird. Bitte beachten Sie bezüglich dem zeitlichen Verlauf der Interaktion auch die obenstehenden allgemeinen Hinweise zur Induktion.

Über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel

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

Zu den Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C8 eliminiert werden, zählt Repaglinid (siehe Tabelle 1). Die gemeinsame Anwendung von Repaglinid und Letemovir mit oder ohne Ciclosporin wird nicht empfohlen.

Arzneimittel, die intestinal über P-gp transportiert werden

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

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

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

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

Arzneimittel, die über den renalen Transporter OAT3 transportiert werden

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

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

Allgemeine Informationen

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

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

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

Soweit nicht anders angegeben, wurden die Studien zu Wechselwirkungen mit oral gegebenem Letemovir ohne Ciclosporin durchgeführt. Bitte berücksichtigen Sie, dass das Interaktionspotenzial und die klinischen Auswirkungen unterschiedlich sein können, je
--

nachdem ob Letermovir oral oder i.v. angewendet wird, oder ob es gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Bei Änderung der Anwendungsart oder Wechsel des Immunsuppressivums sind die Empfehlungen zu Kombinationen erneut zu beachten.

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

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen dieser Statine erheblich erhöhen. Daher wird eine Kombination mit Letermovir allein nicht empfohlen. Wenn PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist die Anwendung dieser Statine kontraindiziert.
Fluvastatin, Pravastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (OATP1B1/3- und/oder BCRP-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Statinen erhöhen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin, wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/ Letermovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-Inhibition)	Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg täglich)	↑ Letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-Inhibition)	Die Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔Mycophenolsäure AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ Letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,93; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Sirolimus [‡] (2 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	<p>↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A-Inhibition)</p> <p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir</p>	<p>Die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden[#].</p> <p>Die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus sollten bei der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin bei Beginn und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden.</p> <p>Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten.</p> <p>Bei Kombination von PREVYMIS mit Ciclosporin kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter PREVYMIS allein.</p>
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	<p>↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Die Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus sollten engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden[#].</p>
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (80 mg zweimal täglich)	<p>↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) Einzeldosis/Letermovir (480 mg täglich)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Andere Kontrazeptiva mit systemischer Wirkung	Risiko für ↓ Konzentrationen von kontrazeptiven Steroiden	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen anderer oraler kontrazeptiver Steroide vermindern und dadurch deren Wirksamkeit beeinträchtigen. Um einen angemessenen kontrazeptiven Schutz zu gewährleisten, sollten bei oraler Kontrazeption solche Kontrazeptiva gewählt werden, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten.
Antidiabetika		
Repaglinid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ oder ↓ Konzentrationen von Repaglinid (CYP2C8-Induktion, CYP2C8- und OATP1B-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Repaglinid erhöhen oder senken (der Nettoeffekt ist nicht bekannt). Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen. Falls PREVYMIS auch gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist aufgrund der zusätzlichen OATP1B-Inhibition durch Ciclosporin zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Repaglinid ansteigen. Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen [#] .
Glibenclamid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von Glibenclamid (OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Glibenclamid erhöhen. Eine engmaschige Überwachung der Glucose-Konzentrationen wird während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungsempfehlungen zu beachten.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)		
Phenytoin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Phenytoin (CYP2C9/19-Induktion) ↓ Konzentrationen von Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Phenytoin senken. Bei gemeinsamer Anwendung von Phenytoin mit PREVYMIS sollten die Phenytoin-Konzentrationen engmaschig überwacht werden. Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir wird eine TDM empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums. Die Verringerung der Konzentration von Letermovir kann zu einem Verlust der Wirksamkeit führen.
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Warfarin (CYP2C9-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Warfarin senken. Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit PREVYMIS sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden werden [#] . Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Dabigatran (intestinale P-gp-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Dabigatran senken und seine Wirksamkeit vermindern. Aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran ist die gemeinsame Anwendung zu vermeiden. Bei Kombination von PREVYMIS mit Ciclosporin ist Dabigatran kontraindiziert.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Sedativa		
<p>Midazolam (1 mg Einzeldosis i.v.)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)</p> <p>Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)</p>	<p>↑ Midazolam i.v.: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>oral: AUC 2,25 (2,04; 2,49) C_{max} 1,72 (1,54; 1,92)</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Midazolam sollte eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden[#]. Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Midazolam kann größer sein, wenn Midazolam oral gemeinsam mit Letermovir in klinischer Dosis gegeben wird, als bei der untersuchten Dosis.</p>
Opioidagonisten		
<p>Beispiele: Alfentanil, Fentanyl</p>	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von über CYP3A metabolisierten Opioiden</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich mit diesen Arzneimitteln assoziierten Nebenwirkungen wird während einer gemeinsamen Anwendung empfohlen. Eine Dosisanpassung der über CYP3A metabolisierten Opioide kann erforderlich sein[#] (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin, kann das Ausmaß der Erhöhung der Plasmakonzentrationen der über CYP3A metabolisierten Opioide noch größer sein. Eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer länger anhaltenden Sedierung sollte während der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).</p>

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

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
<p>*Diese Tabelle ist nicht vollständig. [†] ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg ↔ = keine klinisch relevante Veränderung [‡] Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letemovir auf das gemeinsam angewendete Arzneimittel. [#] Beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen.</p>		

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letemovir in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 2: Unter PREVYMIS beschriebene Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosen mit PREVYMIS beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen PREVYMIS in Dosen von 720 mg/Tag bis 1440 mg/Tag. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem unter der klinischen Dosis von 480 mg/Tag. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierungen mit PREVYMIS. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Antivirale Aktivität

Der mediane EC_{50} -Wert von Letermovir betrug gegenüber einer Sammlung von klinischen CMV-Isolaten in einem Infektions-Zellkulturmodell 2,1 nM (Bereich 0,7 nM bis 6,1 nM; n=74).

Virale Resistenz

In Zellkulturen

Die CMV-Gene UL56 und UL89 kodieren die Untereinheiten der CMV-DNA-Terminase. CMV-Mutanten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Letermovir wurden in Zellkulturen bestätigt. Die Mutationen betreffen UL56 und kommen in Aminosäureresten zwischen 231 und 369 vor (V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325W, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). Die EC_{50} -Werte dieser Mutationen sind 13- bis 8.262fach höher als die für das Wildtyp-Referenzvirus. Es gibt keine bekannten Letermovir-Resistenz-Mutationen, die sich auf UL89 beziehen.

In klinischen Studien

In einer Phase-IIb-Studie, in der Letermovir-Dosen von 60, 120 oder 240 mg/Tag oder Placebo bis zu 84 Tage bei 131 HSCT-Empfängern untersucht wurden, wurde eine DNA-Sequenzanalyse einer ausgewählten Region von UL56 (Aminosäuren 231 bis 369) an Proben von 12 mit Letermovir behandelten Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen die Prophylaxe versagt hatte und für die Proben zur Analyse zur Verfügung standen. Ein Studienteilnehmer (der 60 mg/Tag erhielt) wies eine Letermovir-resistente genotypische Variante (GV) (V236M) auf.

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

Kreuzresistenz

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

Kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Letemovir in Dosen von bis zu 960 mg i.v. auf das QTc-Intervall wurde in einer umfassenden randomisierten, mit Einzeldosen durchgeführten, placebo- und verum-kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg, oral) 4-phasischen Crossover QT-Studie an 33 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Bei i.v.-Gabe von 960 mg führte Letemovir zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls, wobei die Plasmakonzentrationen ca. 2fach höher waren als bei einer 480 mg i.v.-Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

Zu Studienbeginn hatten 31 % der Studienteilnehmer ein hohes Risiko für eine Reaktivierung, definiert durch eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Bezüglich des humanen Leukozyten Antigens(HLA)-verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden drei HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B oder-DR, haplo-identischer Spender; nicht verwandter

Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B, -C und -DRB1; Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle; Verwendung von *ex-vivo* T-Zell depletierten Transplantaten; Graft-Versus-Host-Krankheit (GVHD) Grad 2 oder höher, die systemische Kortikosteroide erfordert.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

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

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

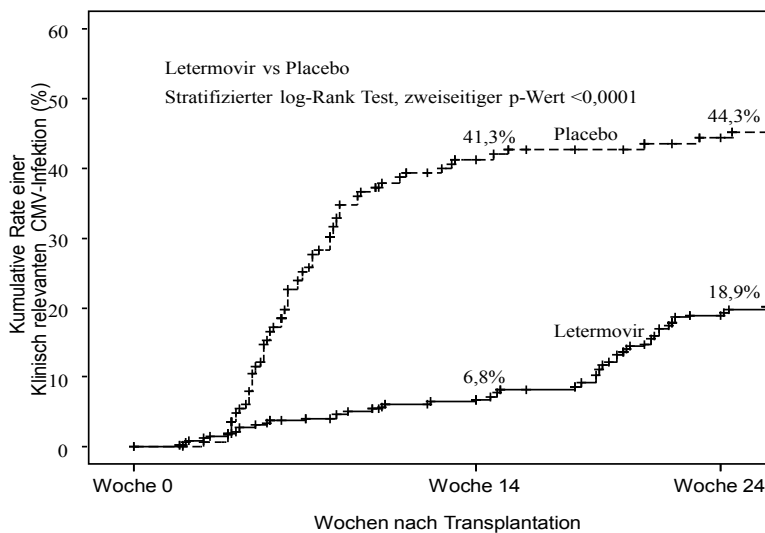
Tabelle 3: P001: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern (NC = F Ansatz, FAS-Population)

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

Parameter	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
p-Wert	<0,0001	
<p>† Die Kategorien für ein Prophylaxeversagen schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge.</p> <p>§ 95 % KI und p-Wert für die Behandlungsunterschiede bezüglich des prozentualen Ansprechens wurden unter Verwendung der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei der Unterschied nach dem harmonischen Mittel der Stichprobengröße pro Studienarm für jede Schicht (hohes oder geringes Risiko) gewichtet wurde. Für die Abklärung der statistischen Signifikanz wurde ein 1-seitiger p-Wert $\leq 0,0249$ verwendet.</p> <p>FAS = Vollständiger Analysesatz (full analysis set); FAS umfasst randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und schließt Studienteilnehmer mit nachweisbarer CMV-DNA vor Studienbeginn aus. Ansatz zur Handhabung fehlender Werte: Non-Completer = Failure (NC = F) Ansatz. Unter Verwendung des NC = F-Ansatzes wurde ein Versagen definiert als alle Studienteilnehmer mit einer klinisch signifikanten CMV-Infektion, oder die, die Studie vorzeitig abbrechen oder für die keine Ergebnisse bis Woche 24 nach Transplantation vorlagen.</p> <p>N = Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.</p> <p>n (%) = Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subgruppe.</p> <p>Anmerkung: Der Anteil der Studienteilnehmer mit nachweisbarer viraler CMV-DNA an Tag 1, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten, betrug bis Woche 24 nach Transplantation 64,6 % (31/48) in der Letermovir-Gruppe im Vergleich zu 90,9 % (20/22) in der Placebo-Gruppe. Der geschätzte Unterschied (95 % KI für den Unterschied) betrug -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), mit einem einseitigen nominalen p-Wert von <0,0048.</p>		

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

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

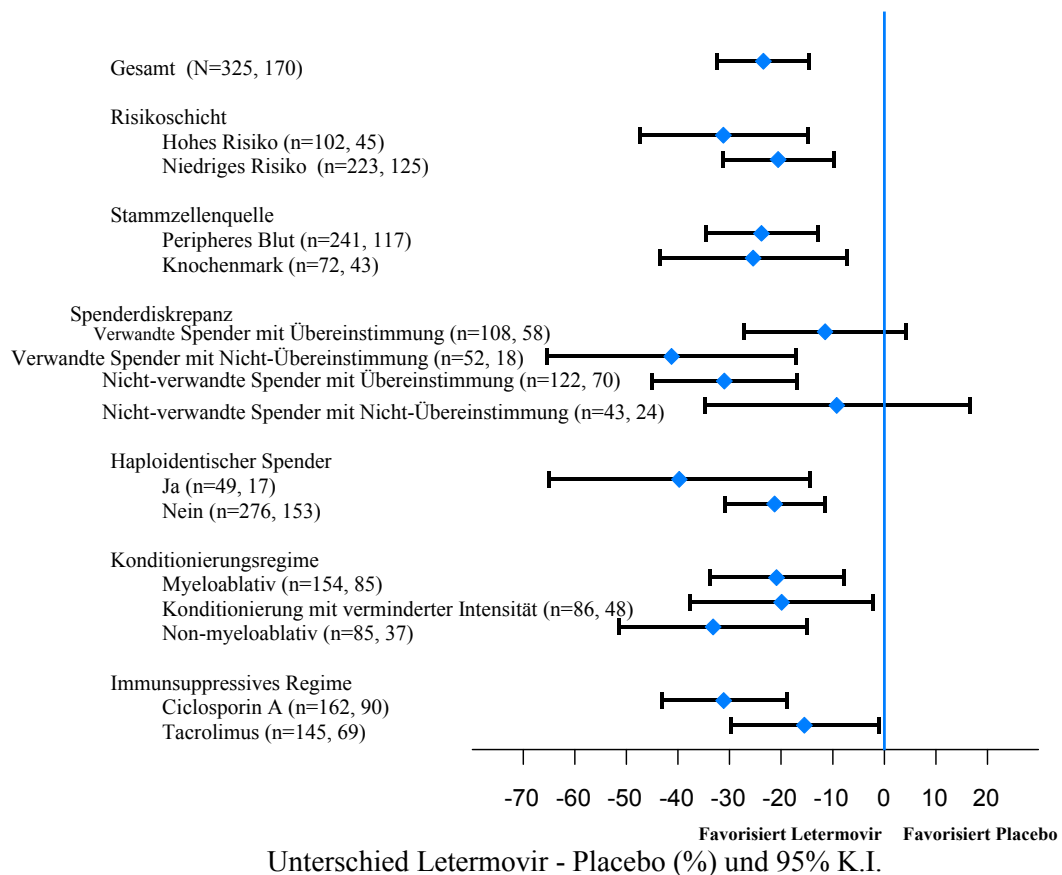


Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Risiko			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

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

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

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



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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

Behandlungsregime	Median (90 % Vorhersageintervall)*
480 mg oral, ohne Ciclosporin	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg i.v., ohne Ciclosporin	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg oral , mit Ciclosporin	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg i.v., mit Ciclosporin	70.300 (46.200, 106.000)
* Populationsbasierte Post-hoc-Vorhersagen aus der populationsbasierten PK-Analyse mittels Phase-III-Daten	

Resorption

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

Wirkung von Ciclosporin

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

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

Einfluss von Nahrung

Bei gesunden Studienteilnehmern hatte die orale Einnahme von 480 mg Letermovir als Einzeldosis mit einer Standardmahlzeit mit hohem Fett- und hohem Kaloriengehalt keine Auswirkung auf die Gesamtexposition (AUC) und führte zu einer etwa 30 %-igen Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen (C_{max}) von Letermovir. Letermovir kann oral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, wie es in den klinischen Studien der Fall war (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

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

In vitro ist Letermovir, unabhängig vom untersuchten Konzentrationsbereich (3 bis 100 mg/l), größtenteils (98,2 %) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Bei niedrigeren Konzentrationen

wurde eine Sättigung beobachtet. Die Blut-Plasma-Verteilung von Letermovir beträgt 0,56 und ist unabhängig von dem *in vitro* untersuchten Konzentrationsbereich (0,1 bis 10 mg/l).

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Exkretion

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die AUC von ungebundenem Letermovir war bei Studienteilnehmern mit moderater (Child-Pugh-Klasse B [CP-B], Score von 7-9) Leberfunktionsstörung etwa 81 % und schwerer (Child-Pugh-Klasse C [CP-C], Score von 10-15) Leberfunktionsstörung etwa 4fach höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition bei Studienteilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind klinisch nicht relevant.

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

Nierenfunktionsstörung

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

Gewicht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

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

Es ist bekannt, dass Hydroxypropylbetadex bei Ratten eine Vakuolisierung in den Nieren verursachen kann, wenn es intravenös in Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag gegeben wird. Eine Vakuolisierung wurde in den Nieren von Ratten beobachtet, die Letermovir i.v. erhielten, das mit 1500 mg/kg/Tag des Hydroxypropylbetadex, einem Cyclodextrin, zubereitet war.

Karzinogenese

Karzinogenitätsstudien mit Letermovir wurden nicht durchgeführt.

Mutagenese

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

Reproduktion

Fertilität

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

Bei Affen, die Letermovir erhielten, gab es bei systemischen Expositionen von etwa dem 2fachen der AUC beim Menschen unter RHD anhand der histopathologischen Beurteilung, der Messung der

Hodengröße, der Blut-Hormon-Analyse (follikelstimulierendes Hormon, Inhibin B und Testosteron) und der Spermienuntersuchung (Spermienzahl, -motilität und -morphologie) keinen Hinweis auf testikuläre Toxizität.

Entwicklung

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Povidon (E1201)
Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (nur in 480-mg-Filmtabletten) (E172)
Carnaubawachs (E903)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

240-mg-Filmtabletten

Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterstreifen. Jeder Umkarton enthält vier (4) Pappkarten mit jeweils einem Blisterstreifen mit 7 Tabletten und somit insgesamt 28 Tabletten.

480-mg-Filmtabletten

Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterstreifen. Jeder Umkarton enthält vier (4) Pappkarten mit jeweils einem Blisterstreifen mit 7 Tabletten und somit insgesamt 28 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

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

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

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

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

Zu weiteren Informationen siehe Abschnitt 4.2.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare, farblose Flüssigkeit

pH zwischen 7 und 8

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt 480 mg einmal täglich.

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

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

Dosisanpassung

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

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

Vergessene Dosis

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Hydroxypropylbetadex. Die erwartete klinische Exposition gegenüber Hydroxypropylbetadex bei intravenös verabreichtem Letemovir in einer Dosis von 480 mg beträgt voraussichtlich etwa 3600 mg/Tag. Es gab keine Fälle von Nierenschäden, die durch Hydroxypropylbetadex in Studien am Menschen bei intravenös angewendetem Letemovir bei einer Behandlungsdauer bis zu 47 Tagen verursacht wurden. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min), die PREVYMIS erhielten, könnte eine Kumulation von Hydroxypropylbetadex auftreten (siehe Abschnitt 5.3). Die Serum-Kreatinin-Spiegel sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Nur zum intravenösen Gebrauch.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Bei Kombination von Letemovir mit Ciclosporin:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung der CMV-DNA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letemovir wurden bei Studienteilnehmern mit einem negativen CMV-DNA-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde wöchentlich bis Woche 14 nach Transplantation kontrolliert und anschließend alle 2 Wochen bis

Woche 24.. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letemovir beendet und eine Standardversorgung mit einer präemptiven -Therapie (PET) oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letemovir-Prophylaxe eingeleitet wurde und deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 5.1).

Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Wechselwirkungen

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

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

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

Wechselwirkungen

PREVYMIS sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind (z.B. Alfentanil, Fentanyl und Chinidin), mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann. Eine engmaschige Überwachung und/oder Dosisanpassung von gemeinsam angewendeten CYP3A-Substraten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Letemovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken (siehe Abschnitt 4.5).

Ein therapeutisches Monitoring (therapeutic drug monitoring, TDM) wird daher für Voriconazol und Phenytoin empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

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

Sonstige Bestandteile

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Letermovir

Die Elimination von Letermovir erfolgt *in vivo* über biliäre Ausscheidung und Glucuronidierung. Die relative Bedeutung dieser Eliminationswege ist nicht bekannt. Bei beiden Eliminationswegen erfolgt die aktive Aufnahme in Hepatozyten über den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/3. Nach der Aufnahme wird die Glucuronidierung von Letermovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint Letermovir wohl dem P-gp- und BCRP-vermittelten Efflux in Leber und Darm zu unterliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Induktoren von metabolisierenden Enzymen oder Transportern

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

Oral angewendetes Letermovir ohne Ciclosporin:

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

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

Starke Induktoren können zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Letermovir führen.

-Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifabutin und Phenobarbital.

-Beispiele für moderate Induktoren sind Thioridazin, Modafinil, Ritonavir, Lopinavir, Efavirenz und Etravirin.

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

Inhibitoren von OATP1B1 oder 3

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

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

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

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

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

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

Wirkung von Letermovir auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

Über CYP3A metabolisierte Arzneimittel

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

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

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

Aufgrund der zeitabhängigen Inhibition und der gleichzeitigen Induktion wird der Nettoeffekt der Enzymhemmung möglicherweise erst nach 10 bis 14 Tagen erreicht. Die Zeitdauer, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel braucht, den Steady-State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist. Nach dem Behandlungsende dauert es 10 bis 14 Tage, bis der inhibitorische Effekt verschwunden ist. Bei einer Überwachung wird empfohlen, diese in den ersten beiden Wochen nach Beginn und Absetzen der Anwendung von Letermovir durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4) sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir.

Von OATP1B1/3 transportierte Arzneimittel

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

-Beispiele für solche Arzneimittel umfassen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Fexofenadin, Repaglinid und Glibenclamid (siehe Tabelle 1). Bei Vergleich der Letermovir-Regime ohne Ciclosporin ist die Wirkung nach i.v.-Gabe ausgeprägter als nach oraler Gabe von Letermovir.

Das Ausmaß der durch OATP1B1/3 vermittelten Inhibition auf andere gemeinsam angewendete Arzneimittel ist vermutlich größer, wenn PREVYMIS zusammen mit Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) angewendet wird. Dies ist zu beachten, wenn das Letermovir-Regime während der Behandlung mit einem OATP1B1/3-Substrat geändert wird.

Über CYP2C9 und/oder CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel

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

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

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

Über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel

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

- Zu den Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C8 eliminiert werden, zählt Repaglinid (siehe Tabelle 1). Die gemeinsame Anwendung von Repaglinid und Letermovir mit oder ohne Ciclosporin wird nicht empfohlen.

Arzneimittel, die intestinal über P-gp transportiert werden

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

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

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

-Beispiele für CYP2B6 metabolisierte Arzneimittel sind Bupropion und Efavirenz.

- Beispiele für UGT1A1 metabolisierte Arzneimittel sind Raltegravir und Dolutegravir.

- Beispiele für BCRP transportierte Arzneimitteln sind Rosuvastatin und Sulfasalazin.

- Ein Beispiel für OATP2B1 transportierte Arzneimittel ist Celiprolol.

Arzneimittel, die über den renalen Transporter OAT3 transportiert werden

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

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

Allgemeine Informationen

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

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

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

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

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Antimykotika		
Fluconazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Fluconazol ↔ Letermovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Posaconazol [‡] (300 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol [‡] (200 mg zweimal täglich)/Letermovir (480 mg täglich)	↓ Voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19-Induktion)	Falls eine gemeinsame Anwendung erforderlich ist, wird eine TDM für Voriconazol in den ersten beiden Wochen nach Beginn und Beendigung der Anwendung von Letermovir sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums empfohlen [#] .
Virostatika		
Aciclovir [‡] (400 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Valaciclovir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Valaciclovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin [‡] (20 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Statin- bedingte Nebenwirkungen wie Myopathien sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg täglich nicht überschreiten [#] . Obwohl nicht untersucht, wird erwartet, dass bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin das Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin größer ist als bei alleiniger Gabe von PREVYMIS. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin ist Atorvastatin kontraindiziert.
Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase- Hemmern (CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen dieser Statine erheblich erhöhen. Daher wird eine Kombination mit Letermovir allein nicht empfohlen. Wenn PREVYMIS in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird, ist die Anwendung dieser Statine kontraindiziert.
Fluvastatin, Pravastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase- Hemmern (OATP1B1/3- und/oder BCRP-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Statinen erhöhen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin, wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist [#] . Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z.B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.
Immunsuppressiva		

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/ Letermovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-Inhibition)	Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg täglich)	↑ Letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-Inhibition)	Die Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Mycophenolsäure AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ Letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,93; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sirolimus [‡] (2 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A-Inhibition) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] . Die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus sollten bei Beginn der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden. Falls PREVYMIS gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten. Bei Kombination von PREVYMIS mit Ciclosporin kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter PREVYMIS allein.
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-Inhibition)	Die Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus sollten engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS angewendet, wenn die

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (80 mg zweimal täglich)	↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden [#] .
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) Einzeldosis/Letermovir (480 mg täglich)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere Kontrazeptiva mit systemischer Wirkung	Risiko für ↓ Konzentrationen von kontrazeptiven Steroiden	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen anderer oraler kontrazeptiver Steroide vermindern und dadurch deren Wirksamkeit beeinträchtigen. Um einen angemessenen kontrazeptiven Schutz zu gewährleisten, sollten bei oraler Kontrazeption solche Kontrazeptiva gewählt werden, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten.
Antidiabetika		
Repaglinid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ oder ↓ Konzentrationen von Repaglinid (CYP2C8-Induktion, CYP2C8- und OATP1B-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Repaglinid erhöhen oder senken (der Nettoeffekt ist nicht bekannt). Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen. Falls PREVYMIS auch gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist aufgrund der zusätzlichen OATP1B-Inhibition durch Ciclosporin zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Repaglinid ansteigen. Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen [#] .

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Glibenclamid	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von Glibenclamid</p> <p>(OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Glibenclamid erhöhen.</p> <p>Eine engmaschige Überwachung der Glucose-Konzentrationen wird während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen.</p> <p>Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungs- empfehlungen zu beachten.</p>
Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)		
Phenytoin	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Phenytoin</p> <p>(CYP2C9/19-Induktion)</p> <p>↓ Konzentrationen von Letermovir</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Phenytoin senken.</p> <p>Bei gemeinsamer Anwendung von Phenytoin mit PREVYMIS sollten die Phenytoin-Konzentrationen engmaschig überwacht werden. Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir wird eine TDM empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums.</p> <p>Die Verringerung der Konzentration von Letermovir kann zu einem Verlust der Wirksamkeit führen.</p>

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Warfarin (CYP2C9-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Warfarin senken. Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit PREVYMIS sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden werden [#] . Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Dabigatran (intestinale P-gp-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Dabigatran senken und seine Wirksamkeit vermindern. Aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran ist die gemeinsame Anwendung zu vermeiden. Bei Kombination von PREVYMIS mit Ciclosporin ist Dabigatran kontraindiziert.
Sedativa		
Midazolam (1 mg Einzeldosis i.v.)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral) Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)	↑ Midazolam i.v.: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) oral: AUC 2,25 (2,04; 2,49) C _{max} 1,72 (1,54; 1,92) (CYP3A-Inhibition)	Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Midazolam sollte eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden [#] . Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Midazolam kann größer sein, wenn Midazolam oral gemeinsam mit Letermovir in klinischer Dosis gegeben wird, als bei der untersuchten Dosis.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration [†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Opioidagonisten		
Beispiele: Alfentanil, Fentanyl	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von über CYP3A metabolisierten Opioiden (CYP3A-Inhibition)	Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich mit diesen Arzneimitteln assoziierten Nebenwirkungen wird während einer gemeinsamen Anwendung empfohlen. Eine Dosisanpassung der über CYP3A metabolisierten Opioide kann erforderlich sein [#] (siehe Abschnitt 4.4). Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin , kann das Ausmaß der Erhöhung der Plasmakonzentrationen der über CYP3A metabolisierten Opioide noch größer sein. Eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer länger anhaltenden Sedierung sollte während der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).
Antiarrhythmika		
Amiodaron	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentration von Amiodaron (hauptsächlich CYP3A-Inhibition und CYP2C8-Inhibition oder -Induktion)	Letemovir kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen. Bei gemeinsamer Anwendung wird eine regelmäßige Überwachung von mit Amiodaron assoziierten Nebenwirkungen empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS sollten die Konzentrationen von Amiodaron regelmäßig kontrolliert werden [#] .
Chinidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentration von Chinidin (CYP3A-Inhibition)	Letemovir kann die Plasmakonzentrationen von Chinidin erhöhen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte während der Anwendung von PREVYMIS mit Chinidin erfolgen. Beachten Sie dazu die entsprechende Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4). [#]

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration[†] Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS
Kardiovaskuläre Arzneimittel		
Digoxin [‡] (0,5 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp-Induktion)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Protonenpumpen-Hemmer		
Omeprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Omeprazol (Induktion von CYP2C19) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten senken. Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
Pantoprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Pantoprazol (vermutlich aufgrund der Induktion von CYP2C19) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten senken. Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
<p>*Diese Tabelle ist nicht vollständig. [†] ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg ↔ = keine klinisch relevante Veränderung [‡] Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letermovir auf das gemeinsam angewendete Arzneimittel. [#]Beachten Sie die jeweiligen Fachinformation.</p>		

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letermovir in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 2: Unter PREVYMIS beschriebene Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Gelegentlich	verminderter Appetit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich	Veränderung der Geschmackswahrnehmung, Kopfschmerz

<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Schwindel (Vertigo)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich	abdominaler Schmerz
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich	Muskelspasmen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Gelegentlich	Kreatinin im Blut erhöht
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Gelegentlich	Ermüdung (Fatigue), peripheres Ödem

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosen mit PREVYMIS beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen PREVYMIS in Dosen von 720 mg/Tag bis 1440 mg/Tag. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem unter der klinischen Dosis von 480 mg/Tag. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierungen mit PREVYMIS. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Antivirale Aktivität

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

Virale Resistenz

In Zellkulturen

Die CMV-Gene UL56 und UL89 kodieren die Untereinheiten der CMV-DNA-Terminase. CMV-Mutanten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Letermovir wurden in Zellkulturen

bestätigt. Die Mutationen betreffen UL56 und kommen in Aminosäureresten zwischen 231 und 369 vor (V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325W, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). Die EC₅₀-Werte dieser Mutationen sind 13- bis 8.262fach höher als die für das Wildtyp-Referenzvirus. Es gibt keine bekannten Leternovir-Resistenz-Mutationen, die sich auf UL89 beziehen.

In klinischen Studien

In einer Phase-IIb-Studie, in der Leternovir-Dosen von 60, 120 oder 240 mg/Tag oder Placebo bis zu 84 Tage bei 131 HSCT-Empfängern untersucht wurden, wurde eine DNA-Sequenzanalyse einer ausgewählten Region von UL56 (Aminosäuren 231 bis 369) an Proben von 12 mit Leternovir behandelten Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen die Prophylaxe versagt hatte und für die Proben zur Analyse zur Verfügung standen. Ein Studienteilnehmer (der 60 mg/Tag erhielt) wies eine Leternovir-resistente genotypische Variante (GV) (V236M) auf.

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

Kreuzresistenz

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

Kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Leternovir in Dosen von bis zu 960 mg i.v. auf das QTc-Intervall wurde in einer umfassenden randomisierten, mit Einzeldosen durchgeführten, placebo- und verum-kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg, oral) 4-phasischen Crossover QT-Studie an 33 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Bei i.v.-Gabe von 960 mg führte Leternovir zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls, wobei die Plasmakonzentrationen ca. 2fach höher waren als bei einer 480 mg i.v.-Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Die Studienteilnehmer wurden bis Woche 14 nach der Transplantation wöchentlich und bis Woche 24 nach der Transplantation alle 2 Wochen auf CMV-DNA untersucht, wobei eine präemptive

Standardversorgung eingeleitet wurde, wenn die CMV-DNA-ämie als klinisch signifikant angesehen wurde. Die Studienteilnehmer wurden dann bis Wochen 48 nach Transplantation nachbeobachtet.

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

Zu Studienbeginn hatten 31 % der Studienteilnehmer ein hohes Risiko für eine Reaktivierung, definiert durch eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Bezüglich des humanen Leukozyten Antigens(HLA)-verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden drei HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B oder-DR, haplo-identischer Spender; nicht verwandter Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Gen-Loci: HLA-A, -B, -C und -DRB1; Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle; Verwendung von *ex-vivo* T-Zell depletierten Transplantaten; Graft-Versus-Host-Krankheit (GVHD) Grad 2 oder höher, die systemische Kortikosteroide erfordert.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

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

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

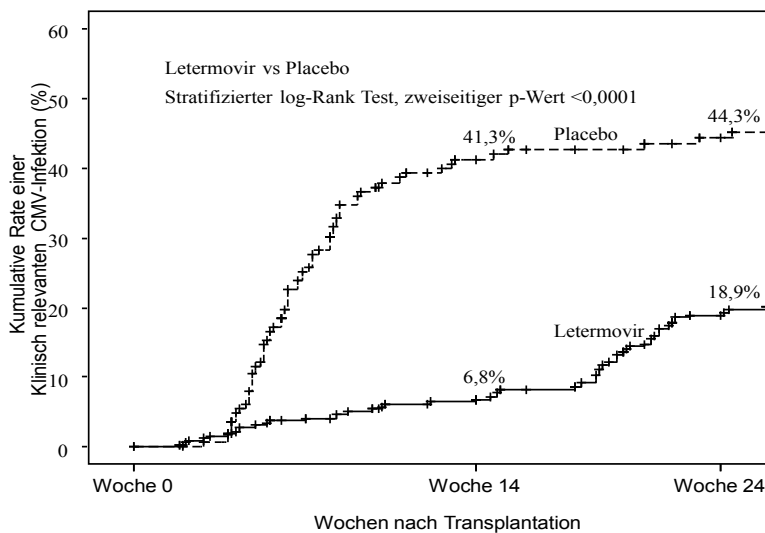
Tabelle 3: P001: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HSCT-Empfängern (NC = F Ansatz, FAS-Population)

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

Parameter	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
p-Wert	<0,0001	
<p>† Die Kategorien für ein Prophylaxeversagen schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge.</p> <p>§ 95 % KI und p-Wert für die Behandlungsunterschiede bezüglich des prozentualen Ansprechens wurden unter Verwendung der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet, wobei der Unterschied nach dem harmonischen Mittel der Stichprobengröße pro Studienarm für jede Schicht (hohes oder geringes Risiko) gewichtet wurde. Für die Abklärung der statistischen Signifikanz wurde ein 1-seitiger p-Wert $\leq 0,0249$ verwendet.</p> <p>FAS = Vollständiger Analysesatz (full analysis set); FAS umfasst randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und schließt Studienteilnehmer mit nachweisbarer CMV-DNA vor Studienbeginn aus. Ansatz zur Handhabung fehlender Werte: Non-Completer = Failure (NC = F) Ansatz. Unter Verwendung des NC = F-Ansatzes wurde ein Versagen definiert als alle Studienteilnehmer mit einer klinisch signifikanten CMV-Infektion, oder die die Studie vorzeitig abbrechen oder für die keine Ergebnisse bis Woche 24 nach Transplantation vorlagen.</p> <p>N = Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe.</p> <p>n (%) = Anzahl (Prozent) der Studienteilnehmer in jeder Subgruppe.</p> <p>Anmerkung: Der Anteil der Studienteilnehmer mit nachweisbarer viraler CMV-DNA an Tag 1, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelten, betrug bis Woche 24 nach Transplantation 64,6 % (31/48) in der Letermovir-Gruppe im Vergleich zu 90,9 % (20/22) in der Placebo-Gruppe. Der geschätzte Unterschied (95 % KI für den Unterschied) betrug -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), mit einem einseitigen nominalen p-Wert von <0,0048.</p>		

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

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

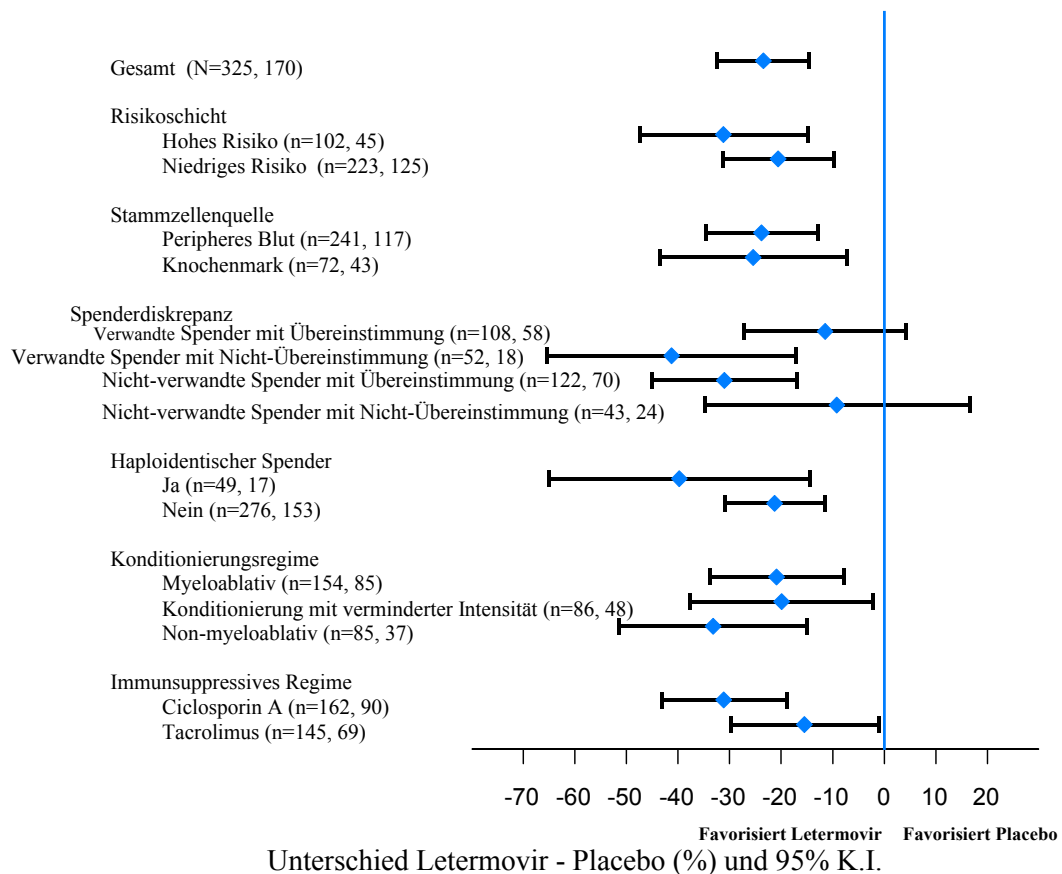


Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Risiko			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

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

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

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



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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

Behandlungsregime	Median (90 % Vorhersageintervall)*
480 mg oral, ohne Ciclosporin	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg i.v., ohne Ciclosporin	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg oral , mit Ciclosporin	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg i.v., mit Ciclosporin	70.300 (46.200, 106.000)
* Populationsbasierte Post-hoc-Vorhersagen aus der populationsbasierten PK-Analyse mittels Phase-III-Daten	

Resorption

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

Wirkung von Ciclosporin

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

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

Einfluss von Nahrung

Bei gesunden Studienteilnehmern hatte die orale Einnahme von 480 mg Letemovir als Einzeldosis mit einer Standardmahlzeit mit hohem Fett- und hohem Kaloriengehalt keine Auswirkung auf die Gesamtexposition (AUC) und führte zu einer etwa 30 %-igen Erhöhung der Spitzenplasmakonzentrationen (C_{\max}) von Letemovir. Letemovir kann oral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, wie es in den klinischen Studien der Fall war (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

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

In vitro ist Letemovir, unabhängig vom untersuchten Konzentrationsbereich (3 bis 100 mg/l), größtenteils (98,2 %) an menschliche Plasmaproteine gebunden. Bei niedrigeren Konzentrationen

wurde eine Sättigung beobachtet. Die Blut-Plasma-Verteilung von Letermovir beträgt 0,56 und ist unabhängig von dem *in vitro* untersuchten Konzentrationsbereich (0,1 bis 10 mg/l).

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Exkretion

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die AUC von ungebundenem Letermovir war bei Studienteilnehmern mit moderater (Child-Pugh-Klasse B [CP-B], Score von 7-9) Leberfunktionsstörung etwa 81 % und schwerer (Child-Pugh-Klasse C [CP-C], Score von 10-15) Leberfunktionsstörung etwa 4fach höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die Veränderungen der Letermovir-Exposition bei Studienteilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind klinisch nicht relevant.

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

Nierenfunktionsstörung

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

Gewicht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

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

Es ist bekannt, dass Hydroxypropylbetadex bei Ratten eine Vakuolisierung in den Nieren verursachen kann, wenn es intravenös in Dosen von mehr als 50 mg/kg/Tag gegeben wird. Eine Vakuolisierung wurde in den Nieren von Ratten beobachtet, die Letermovir i.v. erhielten, das mit 1500 mg/kg/Tag Hydroxypropylbetadex, einem Cyclodextrin zubereitet war.

Karzinogenese

Karzinogenitätsstudien mit Letermovir wurden nicht durchgeführt.

Mutagenese

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

Reproduktion

Fertilität

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

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

Entwicklung

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin)
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (E524)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatible Arzneimittel

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

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

Inkompatible intravenöse Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist inkompatibel mit einem Polyurethan-haltigen i.v.-Infusionssetschlauch.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 30 Monate
Nach Anbruch: Unmittelbar zu verwenden

Lagerung der verdünnten Lösung

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Für die Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

PREVYMIS Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Zubereitung

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

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

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

Die Durchstechflasche von PREVYMIS nicht schütteln.

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

Einmal verdünnt, ist die Lösung von PREVYMIS klar und farblos bis gelb. Farbvarianten in diesem Bereich beeinträchtigen die Qualität des Arzneimittels nicht. Die verdünnte Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden, immer wenn Lösung und Behältnis dies zulassen. Die Lösung ist zu verwerfen, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel beobachtet werden. Wird eine Durchstechflasche zu einem 250-ml-Infusionsbeutel gegeben, betragen die endgültigen Konzentrationen von Letemovir 0,9 mg/ml (für die 240-mg-Dosis) und 1,8 mg/ml (für die 480-mg-Dosis).

Anwendung

Siehe Abschnitt 4.2.

Kompatible intravenöse Lösungen und andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kompatible intravenöse Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

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

Intravenöse Infusionsbeutelmaterialien

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

Infusionsset Materialien

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

Weichmacher

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

Katheter

Strahlenundurchlässiges Polyurethan

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
BELGIEN

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Um das Niveau der garantierten Sterilität im Produktionsprozess zu verbessern (sterility assurance level, SAL), muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Maßnahmen, die im Protokoll zur Prozessänderung (Post Approval Change Management Protocol, PACMP) zur Entwicklung, Validierung	31. August 2018 (PACMP Schritt 1)

und Implementierung der finalen Sterilisierung beschrieben sind und mit dem CHMP abgestimmt wurden, umsetzen.	
---	--

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 240 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten
Letermovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 240 mg Letermovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Die Tabletten im Ganzen mit etwas Wasser schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1245/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PREVYMIS 240 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

Blister für 240 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten
Letermovir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 480 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten
Letermovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 480 mg Letermovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Die Tabletten im Ganzen mit etwas Wasser schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1245/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PREVYMIS 480 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

Blister für 480 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten
Letermovir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Letermovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 12-ml-Durchstechflasche enthält 240 mg Letermovir.
Jeder ml enthält 20 mg Letermovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und Cyclodextrin.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur i.v.-Anwendung nach Verdünnung
Nur zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1245/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett der Durchstechflasche für das 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

PREVYMIS 240 mg steriles Konzentrat
Letermovir
Zur i.v.-Anwendung nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MSD

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Letermovir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 24-ml-Durchstechflasche enthält 480 mg Letermovir.
Jeder ml enthält 20 mg Letermovir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und Cyclodextrin.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur i.v.-Anwendung nach Verdünnung
Nur zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1245/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett der Durchstechflasche für das 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

PREVYMIS 480 mg steriles Konzentrat
Letermovir
Zur i.v.-Anwendung nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MSD

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Letermovir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PREVYMIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREVYMIS beachten?
3. Wie ist PREVYMIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREVYMIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PREVYMIS und wofür wird es angewendet?

PREVYMIS ist ein antivirales Arzneimittel mit dem Wirkstoff Letermovir.

PREVYMIS ist ein Arzneimittel für Erwachsene, die vor kurzem eine Knochenmarktransplantation erhielten. Dieses Arzneimittel verhindert, dass Sie an einer CMV-Erkrankung (Cytomegalievirus-Erkrankung) erkranken.

CMV ist ein Virus, das viele Menschen haben, ohne es zu wissen. Normalerweise bleibt das Virus einfach im Körper, ohne Sie zu beeinträchtigen. Wenn Ihr Immunsystem jedoch nach einer Knochenmarktransplantation geschwächt ist, sind Sie möglicherweise stark gefährdet, durch das CMV zu erkranken.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREVYMIS beachten?

PREVYMIS darf von Ihnen nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Letermovir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen:
 - Pimozid – zur Behandlung des Tourette-Syndroms (neuropsychiatrische Erkrankung, die durch sogenannte Tics gekennzeichnet ist)

- Mutterkornalkaloide (wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) – zur Behandlung von Migräne.

Sie dürfen PREVYMIS nicht einnehmen, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie PREVYMIS einnehmen.

Wenn Sie PREVYMIS mit Ciclosporin (zur Unterdrückung des Immunsystems) einnehmen, dürfen Sie die folgenden Arzneimittel nicht anwenden:

- Dabigatran – ein gerinnungshemmendes Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie ein Arzneimittel zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels einnehmen (siehe Liste der Arzneimittel im Abschnitt „Einnahme von PREVYMIS zusammen mit anderen Arzneimitteln“) müssen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen, wenn Sie unerklärlichen Muskelkater oder –schmerzen verspüren, insbesondere, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen oder Fieber haben. In diesem Fall muss entweder Ihr Arzneimittel oder die Dosierung geändert werden. Zu weiteren Informationen lesen Sie bitte die Packungsbeilage des anderen Arzneimittels.

Zusätzliche Blutuntersuchungen können zur Überwachung folgender Arzneimittel erforderlich sein:

- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus
- Voriconazol
- Phenytoin

Melden Sie jegliche Schmerzen oder Schwäche der Muskulatur während der Behandlung mit einem Statin.

Kinder und Jugendliche

PREVYMIS ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, denn PREVYMIS ist in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden.

Einnahme von PREVYMIS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Denn PREVYMIS kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen, ebenso wie andere Arzneimittel die Wirkungsweise von PREVYMIS beeinflussen können. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie informieren, ob die Anwendung anderer Arzneimittel zusammen mit PREVYMIS sicher ist.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie **nicht** zusammen mit PREVYMIS **einnehmen dürfen**. Siehe Liste unter Abschnitt „PREVYMIS darf von Ihnen nicht eingenommen werden, wenn Sie mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden.“

Informieren Sie auch Ihren Arzt, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden, denn Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Arzneimittel umstellen oder deren Dosis anpassen:

- Alfentanil – zur Behandlung starker Schmerzen
- Fentanyl – zur Behandlung starker Schmerzen
- Chinidin – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus – zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen
- Voriconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Statine wie Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten
- Glibenclamid, Repaglinid – zur Behandlung von erhöhtem Blutzucker

- Phenytoin – zur Behandlung von Krampfanfällen
- Dabigatran, Warfarin – gerinnungshemmende Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Midazolam – zur Beruhigung
- Amiodaron – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Orale kontrazeptive Steroide – zur Schwangerschaftsverhütung
- Omeprazol, Pantoprazol – zur Behandlung von Magengeschwüren und anderen Magenproblemen

Sie können Ihren Arzt oder Apotheker um eine Liste von Arzneimitteln bitten, die Wechselwirkungen mit PREVYMIS haben können.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. PREVYMIS wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es in der Schwangerschaft nicht untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob PREVYMIS Ihr ungeborenes Kind schädigt.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, oder wenn Sie beabsichtigen, Ihr Kind zu stillen, informieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt. Es wird nicht empfohlen, während der Anwendung von PREVYMIS zu stillen, da nicht bekannt ist, ob PREVYMIS in die Muttermilch übergeht und damit von Ihrem Kind aufgenommen wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PREVYMIS kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen geringfügig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ weiter unten). Einige Patienten berichteten während der Anwendung von PREVYMIS über Erschöpfungsgefühle (*Fatigue*) oder Schwindel (*Vertigo*). Wenn Sie solche Anzeichen verspüren, sollten Sie so lange nicht aktiv am Verkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen, bis diese Wirkungen wieder abgeklungen sind.

PREVYMIS enthält Lactose

PREVYMIS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 240-mg-Tablette und ist damit nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 480-mg-Tablette und ist damit nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist PREVYMIS einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt eine 480 mg Tablette einmal täglich. Wenn Sie auch Ciclosporin einnehmen, wird Ihr Arzt Ihre Dosis auf eine 240 mg Tablette einmal täglich herabsetzen.

- Nehmen Sie PREVYMIS jeden Tag zur gleichen Zeit ein.
- Sie können dieses Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Art der Einnahme

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser. Brechen Sie die Tablette nicht, zerdrücken Sie sie nicht und kauen Sie sie nicht.

Wenn Sie eine größere Menge von PREVYMIS eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr von PREVYMIS eingenommen haben als verordnet, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von PREVYMIS vergessen haben

Es ist sehr wichtig, keine Einnahme bzw. Dosis von PREVYMIS auszulassen.

- Wenn Sie die Einnahme von PREVYMIS versäumt haben, nehmen Sie die Tablette ein, sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, lassen Sie die Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis dann zum gewohnten Zeitpunkt ein.
- Nehmen Sie keine doppelte Dosis von PREVYMIS ein, um eine versäumte Dosis auszugleichen.
- Wenn Sie sich unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Brechen Sie die Einnahme von PREVYMIS nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von PREVYMIS nicht ab, bevor Sie nicht mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Sorgen Sie dafür, dass Sie immer ausreichend PREVYMIS zur Verfügung haben. Damit hat das Arzneimittel die beste Möglichkeit, Sie nach einer Knochenmarktransplantation vor einer CMV-Erkrankung zu schützen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Durchfall
- Übelkeit (*Nausea*)
- Erbrechen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit) – dabei können folgende Anzeichen auftreten: pfeifendes Atmen (Giemen), Atembeschwerden, Hautausschlag oder Nesselsucht (juckender, nässender Hautausschlag), Juckreiz, Schwellungen.
- Appetitverlust
- Veränderung der Geschmackswahrnehmung
- Kopfschmerz
- Drehschwindel (*Vertigo*)
- Magenschmerzen
- Veränderte Werte in Labortests zur Untersuchung der Leberfunktion
- Muskelkrämpfe
- Hohe Kreatinin-Werte in Bluttests zur Untersuchung der Nierenfunktion
- Erschöpfungsgefühl (*Fatigue*)
- Schwellungen an Händen oder Füßen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PREVYMIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Blister nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Ihren örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PREVYMIS enthält

Der Wirkstoff ist Letermovir. Jede Filmtablette enthält 240 mg oder 480 mg Letermovir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), Povidon (E1201), Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b).

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (nur in 480-mg-Filmtabletten) (E172), Carnaubawachs (E903).

Wie PREVYMIS aussieht und Inhalt der Packung

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale Tabletten mit der Aufprägung „591“ auf einer Seite und dem MSD Logo auf der anderen Seite. Die Tablette ist 16,5 mm lang und 8,5 mm breit.

Die 240-mg-Filmtabletten sind in einem Umkarton mit vier (4) Pappkarten mit jeweils einem Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterstreifen für 7 Tabletten mit insgesamt 28 Tabletten erhältlich.

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten

PREVYMIS 480 mg Filmtabletten sind rosafarbene, ovale bikonvexe Tabletten mit der Aufprägung „595“ auf einer Seite und dem MSD Logo auf der anderen Seite. Die Tablette ist 21,2 mm lang und 10,3 mm breit.

Die 480-mg-Filmtabletten sind in einem Umkarton mit vier (4) Pappkarten mit jeweils einem Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterstreifen für 7 Tabletten mit insgesamt 28 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

Hrvatska:

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** Wirkstoff: Letermovir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PREVYMIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung mit PREVYMIS beachten?
3. Wie ist PREVYMIS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREVYMIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PREVYMIS und wofür wird es angewendet?

PREVYMIS ist ein antivirales Arzneimittel mit dem Wirkstoff Letermovir.

PREVYMIS ist ein Arzneimittel für Erwachsene, die vor kurzem eine Knochenmarktransplantation erhielten. Dieses Arzneimittel verhindert, dass Sie an einer CMV-Erkrankung (Cytomegalievirus-Erkrankung) erkranken.

CMV ist ein Virus, das viele Menschen haben, ohne es zu wissen. Normalerweise bleibt das Virus einfach im Körper, ohne sie zu beeinträchtigen. Wenn Ihr Immunsystem jedoch nach einer Knochenmarktransplantation geschwächt ist, sind Sie möglicherweise stark gefährdet, durch das CMV zu erkranken.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung mit PREVYMIS beachten?

PREVYMIS darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Letermovir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen:
 - Pimozid – zur Behandlung des Tourette-Syndroms (neuropsychiatrische Erkrankung, die durch sogenannte Tics gekennzeichnet ist)
 - Mutterkornalkaloide (wie z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) – zur Behandlung von Migräne.

Sie dürfen PREVYMIS nicht erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie PREVYMIS erhalten.

Wenn Sie PREVYMIS mit Ciclosporin (zur Unterdrückung des Immunsystems) anwenden, dürfen Sie die folgenden Arzneimittel nicht anwenden:

- Dabigatran – ein gerinnungshemmendes Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie ein Arzneimittel zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels einnehmen (siehe Liste der Arzneimittel im Abschnitt „Einnahme von PREVYMIS zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter unten) müssen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen, wenn Sie unerklärlichen Muskelkater oder –schmerzen verspüren, insbesondere, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen oder Fieber haben. In diesem Fall muss entweder Ihr Arzneimittel oder die Dosierung geändert werden. Zur weiteren Information lesen Sie bitte die Packungsbeilage des anderen Arzneimittels.

Zusätzliche Blutuntersuchungen können zur Überwachung folgender Arzneimittel erforderlich sein:

- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus
- Voriconazol
- Phenytoin

Melden Sie jegliche Schmerzen oder Schwäche der Muskulatur während der Behandlung mit einem Statin.

Kinder und Jugendliche

PREVYMIS ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, denn PREVYMIS ist in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden.

Anwendung von PREVYMIS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Denn PREVYMIS kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen, ebenso wie andere Arzneimittel die Wirkungsweise von PREVYMIS beeinflussen können. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie informieren, ob die Anwendung anderer Arzneimittel zusammen mit PREVYMIS sicher ist.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie **nicht** zusammen mit PREVYMIS **anwenden dürfen**. Siehe Liste unter Abschnitt „PREVYMIS darf von Ihnen nicht eingenommen werden, wenn Sie mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden“.

Informieren Sie auch Ihren Arzt, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden, denn Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Arzneimittel umstellen oder deren Dosis anpassen:

- Alfentanil – zur Behandlung starker Schmerzen
- Fentanyl – zur Behandlung starker Schmerzen
- Chinidin – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus – zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen
- Voriconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Statine wie Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Pitavastatin – zur Behandlung von erhöhten Cholesterinwerten
- Glibenclamid, Repaglinid– zur Behandlung von erhöhtem Blutzucker
- Phenytoin – zur Behandlung von Krampfanfällen
- Dabigatran, Warfarin – gerinnungshemmende Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Midazolam – zur Beruhigung

- Amiodaron – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Orale kontrazeptive Steroide – zur Schwangerschaftsverhütung
- Omeprazol, Pantoprazol – zur Behandlung von Magengeschwüren und anderen Magenproblemen

Sie können Ihren Arzt oder Apotheker um eine Liste von Arzneimitteln bitten, die Wechselwirkungen mit PREVYMIS haben können.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. PREVYMIS wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es in der Schwangerschaft nicht untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob PREVYMIS Ihr ungeborenes Kind schädigt.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, oder wenn Sie beabsichtigen, Ihr Kind zu stillen, informieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt. Es wird nicht empfohlen, während der Anwendung von PREVYMIS zu stillen, da nicht bekannt ist, ob PREVYMIS in die Muttermilch übergeht und damit von Ihrem Kind aufgenommen wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PREVYMIS kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen geringfügig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ weiter unten). Einige Patienten berichteten während der Anwendung von PREVYMIS über Erschöpfungsgefühle (*Fatigue*) oder Drehschwindel (*Vertigo*). Wenn Sie solche Anzeichen verspüren, sollten Sie so lange nicht aktiv am Verkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen, bis diese Wirkungen wieder abgeklungen sind.

PREVYMIS enthält Natrium

PREVYMIS enthält Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

Jede 240-mg-Durchstechflasche enthält 23 mg Natrium (Hauptbestandteil von Speisesalz). Dies entspricht 1,15 % der für Erwachsene empfohlenen Tageshöchstmenge an Natrium.

Jede 480-mg-Durchstechflasche enthält 46 mg Natrium (Hauptbestandteil von Speisesalz). Dies entspricht 2,30 % der für Erwachsene empfohlenen Tageshöchstmenge an Natrium.

PREVYMIS enthält Cyclodextrin

Jede 240-mg-Dosis (12-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 1.800 mg Cyclodextrin. Jede 480-mg-Dosis (24-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 3.600 mg Cyclodextrin.

Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

3. Wie ist PREVYMIS anzuwenden?

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt 480 mg einmal täglich. Wenn Sie auch Ciclosporin einnehmen, wird Ihr Arzt Ihre Dosis auf 240 mg einmal täglich herabsetzen.

Sie erhalten PREVYMIS als Infusion, wobei das Arzneimittel langsam in eine Vene fließt, was etwa 1 Stunde dauert.

Sie erhalten PREVYMIS einmal täglich.

Wenn Sie eine größere Menge von PREVYMIS angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen zu viel von PREVYMIS angewendet wurde, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie den Termin zur Behandlung mit PREVYMIS versäumt haben

Es ist sehr wichtig, keine Anwendung bzw. Dosis von PREVYMIS auszulassen.

- Wenn Sie den Termin zur Anwendung von PREVYMIS versäumt haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Durchfall
- Übelkeit (*Nausea*)
- Erbrechen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit) – dabei können folgende Anzeichen auftreten: pfeifendes Atmen (Giemen), Atembeschwerden, Hautausschlag oder Nesselsucht (juckender, nässender Hautausschlag), Juckreiz, Schwellungen.
- Appetitverlust
- Veränderung der Geschmackswahrnehmung
- Kopfschmerz
- Drehschwindel (*Vertigo*)
- Magenschmerzen
- Veränderte Werte in Labortests zur Untersuchung der Leberfunktion
- Muskelkrämpfe
- Hohe Kreatinin-Werte in Bluttests zur Untersuchung der Nierenfunktion
- Erschöpfungsgefühl (*Fatigue*)
- Schwellungen an Händen oder Füßen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PREVYMIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ (Verw. bis; EXP) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

Aus mikrobiologischer Sicht, ist das Produkt unmittelbar zu verwenden. Wird es nicht sofort

verwendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Eventuelle Restmengen der Infusionslösung sollten verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Ihren örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PREVYMIS enthält

Der Wirkstoff ist Letemovir. Jede Durchstechflasche enthält 240 mg oder 480 mg Letemovir. Jeder Milliliter des Konzentrates enthält 20 mg.

Die sonstigen Bestandteile sind: Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin), Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E524), Wasser für Injektionszwecke.

Wie PREVYMIS aussieht und Inhalt der Packung

PREVYMIS 240 mg und 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

Die 240 mg und 480 mg Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung sind in klaren Durchstechflaschen aus Glas abgefüllt. Jede Durchstechflasche ist in einen Umkarton verpackt.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

Nederland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Anwendung von PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflaschen sind nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Verwerfen Sie unbenutzte Lösung.

Zubereitung

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der intravenösen (i.v.) Anwendung verdünnt werden. Die Anweisungen für Zubereitung und Anwendung sind für beide Dosen gleich.

- Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflasche vor der Verdünnung auf Verfärbungen und Partikel. PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Lösung verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.
- Schütteln Sie die Durchstechflasche von PREVYMIS nicht.
- Geben Sie den Inhalt einer Einzeldosis-Durchstechflasche (entweder 12 ml für eine 240-mg-Dosis oder 24 ml für eine 480-mg-Dosis) von PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einen mit 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) vorgefüllten Infusionsbeutel und mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen. Nicht schütteln.
- Einmal verdünnt, ist die Lösung von PREVYMIS klar und farblos bis gelb. Farbvarianten in diesem Bereich beeinträchtigen die Qualität des Produkts nicht. Die verdünnte Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden, wenn Lösung und Behälter dies zulassen. Verwerfen Sie die Lösung, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel beobachtet werden. Wird der Inhalt einer Durchstechflasche in einen 250-ml-Infusionsbeutel gegeben, werden die endgültigen Konzentrationen von Letemovir 0,9 mg/ml (für die 240-mg-Dosis) und 1,8 mg/ml (für die 480-mg-Dosis) betragen.

Anwendung

- Nur als intravenöse Infusion anwenden. Nicht als intravenöse Druck-Infusion oder Bolus anwenden.
- Nach der Verdünnung geben Sie PREVYMIS als intravenöse Infusion über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter mit einer Gesamtzeit von etwa 60 Minuten. Wenden Sie den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels an.

Kompatible intravenöse Lösungen und andere Arzneimittel

- PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) -Lösungen kompatibel.
- Kompatible Arzneimittel sind nachstehend aufgelistet.
- Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den nachstehend aufgelisteten Arzneimitteln gemischt werden.
- PREVYMIS darf nicht mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmittelkombinationen mit Ausnahme der nachstehend aufgeführten über denselben intravenösen Zugang (oder dieselbe Kanüle) verabreicht werden.

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

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

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

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

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

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

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

Kompatible intravenöse Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

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

Intravenöse Infusionsbeutelmaterialien

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

Infusionsset Materialien

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

Weichmacher

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

Katheter

Strahlenundurchlässiges Polyurethan

Inkompatible Arzneimittel

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist physikalisch inkompatibel mit Amiodaronhydrochlorid, liposomalem Amphotericin B, Aztreonam, Cefepimhydrochlorid, Ciprofloxacin, Cilosporin, Diltiazemhydrochlorid, Filgrastim, Gentamicinsulfat, Levofloxacin, Linezolid, Lorazepam, Midazolam HCl, Mycophenolatmofetilhydrochlorid, Ondansetron, Palonosetron.

Inkompatible Infusionsbeutel- und Infusionsset-Materialien

PREVYMIS ist nicht kompatibel mit i.v.-Infusionssets und -schläuchen, die Polyurethan enthalten.

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