

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar PREVMIS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de PREVMIS.

PREVMIS® (letermovir) comprimidos, para uso por vía oral
PREVMIS® (letermovir) granulados orales
PREVMIS® (letermovir) inyección, para uso por vía intravenosa
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2017

----- CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES -----

Indicaciones y uso (1.1, 1.2) 08/2024
Posología y administración (2.1, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.9, 2.10) 08/2024
Advertencias y precauciones (5.2) 08/2024

----- INDICACIONES Y USO -----

PREVMIS es un inhibidor del complejo de terminasa del ADN del CMV indicado para:

- Profilaxis de la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad en adelante, con al menos 6 kg y que sean receptores seropositivos al CMV [R+] de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH). (1.1)
- Profilaxis de la enfermedad por CMV en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, con al menos 40 kg, que sean receptores de trasplante de riñón con alto riesgo (donante seropositivo para CMV/receptor seronegativo para CMV [D+R-]). (1.2)

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- Pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, con al menos 30 kg, que sean receptores de TCMH o pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, con al menos 40 kg, que sean receptores de trasplante de riñón:
 - TCMH: 480 mg administrados una vez al día por vía oral o como infusión intravenosa (IV) durante 1 hora hasta 100 días después del TCMH. En pacientes con riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV, se puede continuar con PREVMIS hasta 200 días después del TCMH. (2.1, 2.3)
 - Trasplante de riñón: 480 mg administrados una vez al día por vía oral o como infusión IV durante 1 hora hasta 200 días después del trasplante. (2.1, 2.3)
- Pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 años de edad o de 12 años de edad en adelante, con menos de 30 kg, que sean receptores de TCMH:
 - TCMH: dosis basada en el peso, administrada una vez al día por vía oral o como infusión intravenosa durante 1 hora hasta 100 días después del TCMH. En pacientes con riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV, se puede continuar con PREVMIS hasta 200 días después del TCMH. (2.1, 2.5)
- La inyección de PREVMIS debe diluirse antes de administrarse. (2.1)
- La inyección de PREVMIS debe administrarse a través de un filtro en línea de polietileno sulfonato (PES) estéril de 0.2 micrones o 0.22 micrones. (2.1, 2.10)
- Una vez finalizada la profilaxis con PREVMIS, se recomienda monitorear la reactivación del CMV en los receptores de TCMH. (2.2)
- Ajuste de dosis: si PREVMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina, la dosis de PREVMIS debe reducirse a 240 mg una vez al día en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante. (2.4) Si PREVMIS se administra conjuntamente con ciclosporina en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad, es posible que la dosis deba ajustarse. (2.6)
- Se deben seguir las instrucciones de uso para la preparación y administración de los granulados orales de PREVMIS. (2.9)
- No se debe utilizar la inyección de PREVMIS con bolsas intravenosas ni materiales de equipos de infusión que contengan el plastificante ftalato de dietilhexilo (DEHP). (2.10, 2.13)

----- FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES -----

- Comprimido: 240 mg; 480 mg (3)
- Granulados orales: 20 mg o 120 mg por paquete (3)

- Inyección: 240 mg/12 ml (20 mg/ml) o 480 mg/24 ml (20 mg/ml) en un vial de dosis única (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

Está contraindicada la administración de PREVMIS con:

- Pimozida. (4)
- Alcaloides del ergot. (4)
- Pitavastatina y simvastatina, cuando se administran de manera conjunta con ciclosporina. (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones farmacológicas: el uso concomitante de PREVMIS con ciertos fármacos puede dar lugar a interacciones farmacológicas potencialmente significativas, y algunas de estas pueden provocar reacciones adversas (PREVMIS o fármacos concomitantes) o un efecto terapéutico reducido de PREVMIS o del fármaco concomitante. Consulte la información de prescripción completa para conocer las contraindicaciones y recomendaciones de posología de fármacos concomitantes. (4, 5.1, 7.1, 7.2, 7.3)
- Riesgos asociados con el excipiente hidroxipropilbetadex en la formulación intravenosa: La formulación intravenosa de PREVMIS contiene el excipiente hidroxipropilbetadex. La inyección de PREVMIS debe utilizarse únicamente en pacientes que no pueden recibir la terapia oral. Si es posible, la administración intravenosa no debe exceder las 4 semanas. En pacientes con deterioro renal, puede producirse una acumulación de hidroxipropilbetadex. Según estudios en animales, se ha demostrado que el hidroxipropilbetadex puede provocar ototoxicidad. (5.2, 8.6, 13.2)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

- Pacientes adultos receptores de TCMH: los eventos adversos más frecuentes (que ocurrieron en al menos el 10% de los sujetos del grupo PREVMIS y con una frecuencia, al menos, un 2% mayor que con el placebo) son náuseas, diarrea, vómitos, edema periférico, tos, dolor de cabeza, fatiga y dolor abdominal. (6.1)
- Pacientes adultos receptores de trasplantes de riñón: el evento adverso más frecuente (que ocurrió en al menos el 10% de los sujetos en el grupo de PREVMIS y con una frecuencia mayor que con el valganciclovir) es la diarrea. (6.1)
- Pacientes pediátricos: los acontecimientos adversos en pacientes pediátricos son similares a los de los adultos. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme LLC al 1-877-888-4231 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

----- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

- Ajuste de dosis: si PREVMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina, la dosis de PREVMIS debe reducirse a 240 mg una vez al día en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante. (2.4) Si PREVMIS se administra conjuntamente con ciclosporina en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad, es posible que la dosis deba ajustarse. (2.6)
- La administración conjunta de PREVMIS puede alterar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos, y otros fármacos pueden alterar las concentraciones plasmáticas de PREVMIS. Consulte la información de prescripción completa antes del tratamiento y durante este para conocer las posibles interacciones farmacológicas. (2.4, 2.6, 4, 5.1, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 12.3)

----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

- Deterioro renal: controle atentamente los niveles de creatinina sérica en pacientes con CLcr inferior a 50 ml/min que utilicen la inyección de PREVMIS. (8.6)
- Deterioro hepático: no se recomienda la administración de PREVMIS a pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C). (8.7)

Consulte en la sección 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente autorizado por la FDA.

Revisado: 01/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Profilaxis contra el CMV en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- 1.2 Profilaxis contra el CMV en receptores de trasplantes de riñón

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre posología y administración
- 2.2 Monitoreo de pacientes
- 2.3 Dosis recomendada para pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante que han recibido un TCMH o un trasplante de riñón
- 2.4 Ajuste de dosis cuando se administra de manera conjunta con ciclosporina para pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante que son receptores de un trasplante de riñón o de un TCMH
- 2.5 Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 años de edad o de 12 años de edad en adelante, con menos de 30 kg, que sean receptores de TCMH
- 2.6 Ajuste de dosis cuando se administra conjuntamente con ciclosporina para pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 años de edad o de 12 años de edad en adelante, con 30 kg, que sean receptores de TCMH
- 2.7 Uso en pacientes con deterioro renal
- 2.8 Uso en pacientes con deterioro hepático
- 2.9 Preparación y administración de granulados orales
- 2.10 Preparación y administración de solución intravenosa
- 2.11 Almacenamiento de la solución diluida
- 2.12 Productos farmacológicos compatibles utilizados para administración intravenosa
- 2.13 Productos farmacológicos y otros materiales incompatibles utilizados para la administración intravenosa

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones farmacológicas
- 5.2 Riesgos asociados con el excipiente hidroxipropilbetadex en la formulación intravenosa

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Posibilidad de que otros fármacos afecten a PREVMIS
- 7.2 Posibilidad de que PREVMIS afecte a otros fármacos
- 7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas
- 7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con PREVMIS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Deterioro Renal
- 8.7 Deterioro Hepático

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad
- 13.2 Toxicología o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Descripción general de los estudios clínicos
- 14.2 Receptores adultos seropositivos para CMV [R+] de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (ensayo P001 y ensayo P040)
- 14.3 Receptores adultos seronegativos para CMV de un trasplante de riñón de un donante seropositivo para CMV [D+/R-] (ensayo P002)
- 14.4 Receptores pediátricos de un TCMH alogénico (ensayo P030)

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Profilaxis contra el CMV en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH)

PREVMIS® está indicado para la profilaxis de la infección y la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad en adelante, con al menos 6 kg y que sean receptores seropositivos para CMV [R+] de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

1.2 Profilaxis contra el CMV en receptores de trasplantes de riñón

PREVMIS está indicado para la profilaxis de la enfermedad por CMV en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, con al menos 40 kg, que sean receptores de trasplantes de riñón con alto riesgo (donante seropositivo para CMV/receptor seronegativo para CMV [D+/R-]).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre posología y administración

- PREVMIS está disponible en 3 formulaciones:
 - Comprimidos de PREVMIS
 - Se deben administrar de manera oral con o sin alimentos.
 - Los comprimidos deben tragarse enteros.

- Granulados orales de PREVYMIS
 - Administre por vía oral mezclado con alimentos blandos o mediante sonda nasogástrica (sonda NG) o sonda gástrica (sonda G) [ver *Posología y administración* (2.9)].
 - No lo triture ni mastique.
- Inyección de PREVYMIS
 - La inyección de PREVYMIS debe diluirse antes de administrarse.
 - Administre PREVYMIS a través de un filtro en línea de polietersulfona (PES) estéril de 0.2 micrones o 0.22 micrones.
 - Se debe administrar mediante infusión intravenosa a través de un catéter periférico o vía venosa central a un ritmo constante durante 1 hora.
 - No se debe administrar como inyección de bolo intravenoso.
 - La inyección de PREVYMIS, que contiene hidroxipropilbetadex, debe usarse solo en pacientes que no pueden recibir la terapia oral. Los pacientes deben cambiar a PREVYMIS por vía oral tan pronto como puedan tomar medicamentos por vía oral. Si es posible, la administración intravenosa no debe exceder las 4 semanas [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)].
- No es necesario ajustar la dosis cuando se cambian las formulaciones en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante [ver *Posología y administración* (2.3)].
- Es posible que deba ajustarse la dosis para pacientes pediátricos menores de 12 años de edad cuando se cambia entre formulaciones orales e intravenosas (ver las tabla 1 y tabla 2) [ver *Posología y administración* (2.5)].

2.2 Monitoreo de pacientes

Una vez finalizada la profilaxis con PREVYMIS, se recomienda monitorear la reactivación del CMV en receptores de TCMH [ver *Estudios clínicos* (14.2)].

2.3 Dosis recomendada para pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante que han recibido un TCMH o un trasplante de riñón

TCMH: pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, con al menos 30 kg

La dosis recomendada de PREVYMIS es 480 mg administrada por vía oral o intravenosa una vez al día. Cuando PREVYMIS se administra por vía oral, la dosis recomendada es un comprimido de 480 mg una vez al día o dos comprimidos de 240 mg una vez al día. Se pueden usar cuatro paquetes de 120 mg de granulados orales una vez al día para pacientes que no pueden tragar comprimidos [ver *Posología y administración* (2.9)]. Para conocer las instrucciones de preparación y administración de la dosis intravenosa, consulte las instrucciones de la subsección 2.10 [ver *Posología y administración* (2.10)]. Para pacientes pediátricos menores de 12 años de edad o con menos de 30 kg, consulte la dosificación según el peso en la tabla 1 y la tabla 2 [ver *Posología y administración* (2.5)].

Se debe iniciar la administración de PREVYMIS entre el día 0 y el día 28 después del TCMH (antes o después del injerto) y continuar hasta el día 100 después del TCMH. En pacientes con riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV, se puede continuar con PREVYMIS hasta el día 200 después del TCMH [ver *Estudios clínicos* (14.2)].

La dosis de PREVYMIS se debe ajustar cuando se la administra en conjunto con ciclosporina [ver *Posología y administración* (2.4)].

Trasplante de riñón: pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, con al menos 40 kg
La dosis recomendada de PREVYMIS es de 480 mg administrados por vía oral o intravenosa una vez al día. Cuando PREVYMIS se administra por vía oral, la dosis recomendada es un comprimido de 480 mg una vez al día o dos comprimidos de 240 mg una vez al día. Se pueden usar cuatro paquetes de 120 mg de granulados orales una vez al día para pacientes que no pueden tragar comprimidos [ver *Posología y administración (2.9)*]. Para conocer las instrucciones de preparación y administración de la dosis intravenosa, consulte las instrucciones de la subsección 2.10 [ver *Posología y administración (2.10)*].

Se debe iniciar PREVYMIS entre el día 0 y el día 7 después del trasplante y continuar hasta el día 200 después del trasplante.

La dosis de PREVYMIS debe ajustarse cuando se administra conjuntamente con ciclosporina [ver *Posología y administración (2.4)*].

2.4 Ajuste de dosis cuando se administra de manera conjunta con ciclosporina para pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante que son receptores de un trasplante de riñón o de un TCMH

- Si se administra PREVYMIS por vía oral o intravenosa de manera conjunta con ciclosporina, la dosis de PREVYMIS debe reducirse a 240 mg una vez al día en las siguientes poblaciones [ver *Interacciones farmacológicas (7.1, 7.2, 7.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*]:
 - TCMH: pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, con al menos 30 kg
 -
 - Trasplante de riñón: pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, con al menos 40 kg.
- Si se inicia la administración de ciclosporina después de comenzar la administración de PREVYMIS, la siguiente dosis de PREVYMIS debe reducirse a 240 mg una vez al día.
- Si se interrumpe la administración de ciclosporina después de comenzar la administración de PREVYMIS, la siguiente dosis de PREVYMIS debe aumentarse a 480 mg una vez al día.
- Si se interrumpe la administración de ciclosporina debido a niveles altos de ciclosporina, no es necesario ajustar la dosis de PREVYMIS.

2.5 Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 años de edad o de 12 años de edad en adelante, con menos de 30 kg, que sean receptores de TCMH

Las dosis recomendadas de PREVYMIS para receptores de TCMH pediátricos de 6 meses a menos de 12 años de edad se basan en el peso y se muestran en la tabla 1 (comprimidos o granulados orales) y la tabla 2 (inyección) [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. PREVYMIS puede administrarse por vía oral (comprimidos o granulados) o por vía intravenosa una vez al día. Es posible que deba ajustarse la dosis para pacientes pediátricos menores de 12 años cuando se cambia entre formulaciones orales e intravenosas (consulte la tabla 1 y la tabla 2).

Se debe iniciar la administración de PREVYMIS entre el día 0 y el día 28 después del TCMH (antes o después del injerto) y continuar hasta el día 100 después del TCMH. En pacientes con riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV, se puede continuar administrando PREVYMIS hasta el día 200 después del TCMH [ver *Estudios clínicos (14.2)*].

Tabla 1: Dosis oral diaria recomendada de PREVYMIS en receptores pediátricos de TCMH de 6 meses a menos de 12 años de edad y de 12 años de edad en adelante que pesen menos de 30 kg

Peso corporal	Dosis por vía oral diaria	Comprimidos	Granulados orales
30 kg en adelante	480 mg	Un comprimido de 480 mg o dos comprimidos de 240 mg	Cuatro paquetes de granulados orales de 120 mg
15 kg hasta 30 kg	240 mg	Un comprimido de 240 mg	Dos paquetes de granulados orales de 120 mg
7.5 kg hasta 15 kg	120 mg	No recomendado	Un paquete de 120 mg de granulados orales
6 kg hasta 7.5 kg	80 mg	No recomendado	Cuatro paquetes de granulados orales de 20 mg

Tabla 2: Dosis intravenosa diaria recomendada de PREVYMIS en receptores pediátricos de TCMH de 6 meses a menos de 12 años de edad y de 12 años de edad en adelante que pesen menos de 30 kg

Peso corporal	Dosis intravenosa* diaria
30 kg en adelante	480 mg
15 kg hasta 30 kg	120 mg
7.5 kg hasta 15 kg	60 mg
6 kg hasta 7.5 kg	40 mg

* Consulte la subsección 2.10 para obtener instrucciones sobre la preparación intravenosa y la dosis de administración.

2.6 Ajuste de dosis cuando se administra conjuntamente con ciclosporina para pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 años de edad o de 12 años de edad en adelante, con 30 kg, que sean receptores de TCMH

Si se administra PREVYMIS por vía oral o intravenosa conjuntamente con ciclosporina en receptores de TCMH pediátricos de 6 meses a menos de 12 años de edad, es posible que se requiera ajustar la dosis de PREVYMIS como se muestra en la tabla 3 [ver *Interacciones medicamentosas (7.1, 7.2, 7.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

- Si se inicia la administración de ciclosporina después de empezar PREVYMIS, la siguiente dosis de PREVYMIS debe ser la dosis oral o intravenosa diaria administrada conjuntamente con ciclosporina (tabla 3).
- Si se interrumpe ciclosporina después de iniciar la administración de PREVYMIS, la siguiente dosis de PREVYMIS debe ser la dosis diaria oral o intravenosa administrada sin ciclosporina (tabla 1 o tabla 2).
- Si se interrumpe la administración de ciclosporina debido a niveles altos de ciclosporina, no es necesario ajustar la dosis de PREVYMIS.

Tabla 3: Dosis recomendada de PREVYMIS cuando se administra conjuntamente con ciclosporina en receptores pediátricos de TCMH de 6 meses a menos de 12 años de edad o de 12 años de edad en adelante que pesen menos de 30 kg

Peso corporal	Dosis por vía oral diaria	Comprimidos	Granulados orales	Dosis intravenosa* diaria
30 kg en adelante	240 mg	Un comprimido de 240 mg	Dos paquetes de granulados orales de 120 mg	240 mg
15 kg hasta 30 kg	120 mg	No recomendado	Un paquete de 120 mg de granulados orales	120 mg
7.5 kg hasta 15 kg	60 mg	No recomendado	Tres paquetes de granulados orales de 20 mg	60 mg
6 kg hasta 7.5 kg	40 mg	No recomendado	Dos paquetes de granulados orales de 20 mg	40 mg

* Consulte la subsección 2.10 para obtener instrucciones sobre la preparación intravenosa y la dosis de administración.

2.7 Uso en pacientes con deterioro renal

- En pacientes adultos con aclaramiento de creatinina (CLcr) superior a 10 ml/min y pacientes pediátricos con un grado similar de deterioro renal (según una evaluación de la función renal apropiada para la edad), no se requiere ajuste de dosis de PREVYMIS en función del deterioro renal [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].
- No hay datos suficientes en pacientes adultos con CLcr de 10 ml/min o menos, o en pacientes que reciben diálisis ni en pacientes pediátricos con un grado similar de deterioro renal (según una evaluación de la función renal apropiada para la edad) para hacer recomendaciones de posología de PREVYMIS.
- En pacientes adultos con CLcr inferior a 50 ml/min y en pacientes pediátricos con un grado similar de deterioro renal (según una evaluación de la función renal apropiada para la edad) que reciben la inyección de PREVYMIS, puede producirse acumulación del vehículo intravenoso, hidroxipropilbetadex. Controle atentamente los niveles de creatinina sérica en estos pacientes [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

2.8 Uso en pacientes con deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis de PREVYMIS en pacientes con deterioro hepático leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se recomienda la administración de PREVYMIS a pacientes con deterioro hepático grave (clase C de Child-Pugh) [ver *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

2.9 Preparación y administración de granulados orales

Los granulados orales de PREVYMIS se pueden administrar de la siguiente manera:

- por vía oral después de mezclarlo con alimentos blandos; o
- por una sonda NG o una sonda G.

Preparación y administración en combinación con alimentos blandos

- Consulte las **Instrucciones de uso** para obtener detalles sobre la preparación y administración de granulados orales de PREVYMIS mezclados con alimentos blandos.
- No triture ni mastique los granulados orales de PREVYMIS.

- Mezcle los granulados orales de PREVYMIS con 1 a 3 cucharaditas de alimentos blandos (como puré de manzana, yogur o pudín) que estén a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. No lo tome con alimentos calientes.
- Administre toda la mezcla dentro de los 10 minutos después de mezclar los granulados orales de PREVYMIS con alimentos blandos.

Preparación y administración por sonda NG o sonda G

Consulte las **Instrucciones de uso**, la tabla 4 (Sonda NG) y la tabla 5 (Sonda G) para obtener detalles sobre la preparación y administración de granulados orales de PREVYMIS por sonda NG o sonda G.

1. Coloque los granulados orales de PREVYMIS en un vaso dosificador para medicamentos con agua a temperatura ambiente (consulte Volumen inicial en la tabla 4 y la tabla 5). No mezcle los granulados orales de PREVYMIS con agua caliente ni fría (refrigerada).
2. Espere 10 minutos. No agite ni revuelva el vaso dosificador del medicamento. Los granulados orales de PREVYMIS no se disolverán, sino que se ablandarán o se romperán. La mezcla completa debe administrarse (consulte los pasos 3 y 4) en un plazo de 2 horas.
3. Revuelva la mezcla con la jeringa y adminístrela toda de inmediato usando la jeringa y la sonda NG o sonda G.
4. Agregue agua a temperatura ambiente (consulte Volumen de enjuague en la tabla 4 y la tabla 5) al vaso dosificador del medicamento para enjuagar, revuelva con una jeringa y administre toda la mezcla de enjuague usando la jeringa y la sonda NG o sonda G.
5. Enjuague la sonda NG o la sonda G con el volumen de agua recomendado por el fabricante.

Tabla 4: Recomendaciones para la administración de granulados orales de PREVYMIS por sonda NG

Posología	Sonda NG*	Tipo de jeringa†	Recipiente de mezcla	Volumen inicial (ml)	Volumen de enjuague (ml)
120 mg hasta 480 mg	Cualquier sonda NG ≥ 8 Fr	Jeringa ENFit o con punta de catéter de tamaño adecuado	Vaso dosificador de medicamento	15	15
40 mg a 80 mg	Sonda NG de PUR de 5 Fr o cualquier sonda NG ≥ 6 Fr			3	2

* Fr = Francés; PUR = poliuretano

† Con la jeringa ENFit, se necesita una pajita medicamentosa (de calibre grande) para facilitar la extracción de la mezcla del vaso dosificador.

Tabla 5: Recomendaciones para la administración de granulados orales de PREVYMIS por sonda G

Posología	Sonda G*	Tipo de jeringa†	Recipiente de mezcla	Volumen inicial (ml)	Volumen de enjuague (ml)
120 mg hasta 480 mg	Cualquier sonda G	Jeringa ENFit o con punta de catéter de tamaño adecuado	Vaso dosificador de medicamento	15	15
40 mg a 80 mg	Cualquier sonda G de 12 Fr			3	2

* Fr = Francés; PUR = poliuretano
† Con la jeringa ENFit, se necesita una pajita medicamentosa (de calibre grande) para facilitar la extracción de la mezcla del vaso dosificador.

2.10 Preparación y administración de la solución intravenosa

La inyección de PREVYMIS se proporciona en viales de dosis única de 30 ml, que contienen 240 mg/12 ml por vial (20 mg/ml) o 480 mg/24 ml por vial (20 mg/ml).

Los viales de PREVYMIS son para un solo uso. Se debe desechar toda la preparación que no se use.

Instrucciones de preparación

- PREVYMIS debe diluirse antes de su uso intravenoso (IV). Solo cloruro sódico al 0.9% y dextrosa al 5% son compatibles química y físicamente con la inyección de PREVYMIS.
- No se debe agitar el vial de PREVYMIS.
- Se debe inspeccionar el contenido del vial en busca de decoloración y partículas antes de la dilución. La inyección de PREVYMIS es una solución incolora transparente y puede contener algunas pequeñas partículas translúcidas o blancas relacionadas con el producto.
- No se debe utilizar el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene materia que no sean unas pocas partículas pequeñas translúcidas o blancas.
- Una vez diluida, la solución de PREVYMIS es transparente y varía de incolora a amarilla. Las variaciones de color dentro de esta gama no afectan la calidad del producto.
- No se debe utilizar la inyección de PREVYMIS con bolsas intravenosas ni materiales de equipos de infusión que contengan el plastificante ftalato de dietilhexilo (DEHP). Solo se debe utilizar con bolsas para infusión intravenosa y materiales para equipos de infusión que no contengan DEHP. Los materiales que no contienen ftalatos tampoco contienen DEHP.
- Se deben utilizar bolsas para infusión intravenosa y materiales de equipo de infusión compatibles. La inyección de PREVYMIS es compatible con las siguientes bolsas para infusión intravenosa y materiales de equipos de infusión. No se recomienda administrar la inyección de PREVYMIS con bolsas para infusión intravenosa o materiales de equipo de infusión que no se enumeran a continuación (se debe tener en cuenta que no se recomienda el uso de la inyección de PREVYMIS con tubos de equipos para administración intravenosa que contengan poliuretano).
 - Materiales de las bolsas para infusión intravenosa:
Policloruro de vinilo (PVC), etileno acetato de vinilo (EVA) y poliolefina (polipropileno y polietileno)

- Materiales de los equipos de infusión:
PVC, polietileno (PE), polibutadieno (PBD), caucho de silicona (SR), copolímero de estireno-butadieno (SBC), copolímero de estireno-butadieno-estireno (SBS), poliestireno (PS)
- Plastificantes:
Trimelitato de tris (2-etilhexil) (TOTM), ftalato de butilbencilo (BBP)
- Catéteres:
Poliuretano radiopaco

- Para la **dosis de 480 mg o 240 mg**, agregue la inyección de PREVYMIS (consulte la tabla 6) en una bolsa intravenosa precargada de 250 ml que contenga una inyección de cloruro sódico al 0.9%, una inyección de dextrosa al 5% o de calidad USP, según USP y mezcle la bolsa suavemente.
- Para la **dosis de 120 mg o 60 mg**, agregue la inyección de PREVYMIS en una bolsa intravenosa precargada que contenga una inyección de cloruro sódico al 0.9%, una inyección de dextrosa al 5% o de calidad USP, según USP (consulte la tabla 6) y mezcle la bolsa suavemente. No se debe agitar.

Tabla 6: Preparación de la solución intravenosa de PREVYMIS para dosis de 60 mg en adelante

Dosis de PREVYMIS	Volumen de PREVYMIS 20 mg/ml a extraer del vial	Volumen de diluyente
480 mg	24 ml	250 ml
240 mg	12 ml	250 ml
120 mg	6 ml	100 ml
60 mg	3 ml	50 ml

- Para la **dosis de 40 mg**, prepare una dilución de la inyección de PREVYMIS de acuerdo con la tabla 7 en una inyección de cloruro sódico al 0.9%, una inyección de dextrosa al 5% o de calidad USP, según USP y mezcle suavemente la bolsa. Transfiera 20 ml de la dilución preparada a una bolsa intravenosa o jeringa de tamaño adecuado. No se debe agitar.

Tabla 7: Preparación de la solución intravenosa de PREVYMIS para dosis de 40 mg

Dosis de PREVYMIS	Preparación de dilución de PREVYMIS de 2 mg/ml	Volumen de infusión final de la dilución preparada de PREVYMIS de 2 mg/ml
40 mg	Agregue 5 ml de 20 mg/ml de PREVYMIS a 45 ml de diluyente (inyección de cloruro sódico al 0.9% o inyección de dextrosa al 5%) y mezcle suavemente.	20 ml

Instrucciones de administración

- Administre todo el contenido de la bolsa intravenosa o jeringa mediante infusión intravenosa a través de un catéter periférico o vía venosa central a un ritmo constante durante 1 hora [ver *Posología y administración (2.1)*].
- La solución diluida debe administrarse a través de un filtro en línea de polietersulfona (PES) estéril de 0.2 micrones o 0.22 micrones. No se debe administrar a través de un filtro que no sea un filtro en línea PES estéril de 0.2 micrones o 0.22 micrones.
- Los productos farmacológicos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

- El producto debe desecharse si la solución diluida está turbia, descolorida o contiene materia que no sea unas pocas partículas pequeñas translúcidas o blancas.

2.11 Almacenamiento de la solución diluida

Las soluciones diluidas (como se preparan en las tablas 6 o 7) son estables durante hasta 24 horas a temperatura ambiente o hasta 48 horas si se mantiene refrigerada a entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) (este tiempo incluye el almacenamiento de la solución diluida en la bolsa para infusión intravenosa durante el tiempo que dure la infusión).

2.12 Productos farmacológicos compatibles utilizados para administración intravenosa

Productos farmacológicos compatibles

La compatibilidad física de la inyección de PREVYMIS con productos farmacológicos inyectables seleccionados se evaluó en dos diluyentes comúnmente disponibles. PREVYMIS no debe administrarse de manera conjunta a través de la misma vía intravenosa (o cánula) con otros fármacos y combinaciones de diluyentes, excepto los que se enumeran a continuación. Consulte la información de prescripción respectiva de los fármacos que se administren de manera conjunta para confirmar la compatibilidad de la administración conjunta en simultáneo.

Lista de productos farmacológicos compatibles cuando PREVYMIS y los productos farmacológicos se preparan en una inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP:

ampicilina sódica, ampicilina sódica/sulbactam sódico, globulina antitumoral, caspofungina, daptomicina, citrato de fentanilo, fluconazol, furosemida, insulina humana, sulfato de magnesio, metotrexato, micafungina.

Lista de productos farmacológicos compatibles cuando PREVYMIS y los productos farmacológicos se preparan en una inyección de dextrosa al 5%, USP:

anfotericina B (complejo lipídico)*, anidulafungina, cefazolina sódica, ceftarolina, ceftriaxona sódica, doripenem, famotidina, ácido fólico, ganciclovir sódico, succinato de hidrocortisona sódica, sulfato de morfina, bitartrato de norepinefrina, pantoprazol sódico, cloruro de potasio, fosfato de potasio, tacrolimus, telavancina, tigeciclina.

* La anfotericina B (complejo lipídico) es compatible con PREVYMIS. Sin embargo, la anfotericina B (liposomal) es incompatible [ver Posología y administración (2.13)].

2.13 Productos farmacológicos y otros materiales incompatibles utilizados para la administración intravenosa

Productos farmacológicos incompatibles

La inyección de PREVYMIS es físicamente incompatible con clorhidrato de amiodarona, anfotericina B (liposomal), aztreonam, clorhidrato de cefepima, ciprofloxacina, ciclosporina, clorhidrato de diltiazem, filgrastim, sulfato de gentamicina, levofloxacina, linezolid, lorazepam, midazolam HCl, clorhidrato de mofetil de micofenolato, ondansetrón, palonosetrón.

Bolsas para infusión intravenosa y materiales de equipo de infusión incompatibles

La inyección de PREVYMIS es incompatible con los plastificantes de ftalato de dietilhexilo (DEHP) y los tubos del equipo de administración intravenosa que contienen poliuretano.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Comprimidos

- Comprimido de PREVYMIS de 240 mg: comprimido ovalado de color amarillo con “591” en una cara y logotipo corporativo en la otra.

- Comprimido de PREVMIS de 480 mg: comprimido ovalado biconvexo de color rosa con “595” en un lado y logotipo corporativo en el otro.

Granulados orales

- Granulados orales de PREVMIS: granulados redondos de color beige en paquetes. Cada paquete contiene 20 mg de letermovir.
- Granulados orales de PREVMIS: granulados redondos de color beige en paquetes. Cada paquete contiene 120 mg de letermovir.

Inyección

- Inyección de PREVMIS de 240 mg/12 ml (20 mg/ml): solución transparente e incolora en un vial de dosis única.
- Inyección de PREVMIS de 480 mg/24 ml (20 mg/ml): solución transparente e incolora en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

- PREVMIS está contraindicado en pacientes que reciben pimozida o alcaloides del ergot:
 - Pimozida: la administración concomitante de PREVMIS a pacientes que reciben pimozida puede provocar un aumento de las concentraciones de pimozida debido a la inhibición del citocromo P450 3A (CYP3A) por letermovir, lo que puede provocar una prolongación del intervalo QT y torsades de pointes [ver *Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.2, 7.3)*].
 - Alcaloides del ergot: la administración concomitante de PREVMIS a pacientes que reciben alcaloides del ergot puede provocar un aumento de las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo [ver *Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.2, 7.3)*].
- PREVMIS está contraindicado con pitavastatina y simvastatina cuando se administran de manera conjunta con ciclosporina. La administración concomitante de PREVMIS en combinación con ciclosporina puede provocar un aumento significativo de las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede provocar miopatía o rabdomiólisis [ver *Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.2, 7.3)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de PREVMIS y ciertos fármacos puede dar lugar a interacciones farmacológicas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden provocar reacciones adversas (PREVMIS o fármacos concomitantes) o efecto terapéutico reducido de PREVMIS o del fármaco concomitante [ver *Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7.1, 7.2, 7.3)*].

Consulte la tabla 11 para conocer los pasos para prevenir o controlar estas interacciones farmacológicas significativas posibles o conocidas, incluidas las recomendaciones de posología. Considere la posibilidad de interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con PREVMIS; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con PREVMIS, y monitoree para detectar reacciones adversas asociadas con PREVMIS y medicamentos concomitantes.

5.2 Riesgos asociados con el excipiente hidroxipropilbetadex en la formulación intravenosa

La formulación intravenosa de PREVYMIS contiene el excipiente hidroxipropilbetadex. La inyección de PREVYMIS debe utilizarse únicamente en pacientes que no pueden recibir terapia oral, quienes deben cambiar a PREVYMIS oral apenas puedan tomar medicamentos por vía oral. Si es posible, la administración intravenosa no debe exceder las 4 semanas [ver *Posología y administración* (2.1)].

En pacientes con deterioro renal, puede producirse una acumulación de hidroxipropilbetadex. En pacientes adultos con depuración de CLcr inferior a 50 ml/min y en pacientes pediátricos con un grado similar de deterioro renal (según una evaluación de la función renal apropiada para la edad) que reciben la inyección de PREVYMIS, controle con atención los niveles de creatinina en suero [ver *Posología y administración* (2.7) y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Según estudios en animales, se ha demostrado que el hidroxipropilbetadex puede causar ototoxicidad [ver *Toxicología no clínica* (13.2)]. Se desconoce que el ingrediente activo, letermovir, esté asociado con la ototoxicidad.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Receptores adultos seropositivos para CMV [R+] de un TCMH alogénico

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

La seguridad de PREVYMIS se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (P001) en el que 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con PREVYMIS (N = 373) o placebo (N = 192) hasta la semana 14 después de TCMH. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban tomando el medicamento del estudio o dentro de las dos semanas posteriores a la finalización/interrupción de la administración del medicamento del estudio. El tiempo medio de informe de eventos adversos y anomalías de laboratorio fue, aproximadamente, un 22% mayor en el grupo de PREVYMIS en comparación con el grupo de placebo.

Eventos adversos cardíacos

La tasa de eventos adversos cardíacos fue mayor en los sujetos que recibieron PREVYMIS (13%) en comparación con los sujetos que recibieron placebo (6%). Los eventos adversos cardíacos más frecuentes fueron taquicardia (informada en el 4% de los sujetos con PREVYMIS y en el 2% de los sujetos con placebo) y fibrilación auricular (informada en el 3% de los sujetos con PREVYMIS y en el 1% de los sujetos con placebo). Entre los sujetos que tuvieron uno o más eventos adversos cardíacos, el 85% de los sujetos con PREVYMIS y el 92% de los sujetos con placebo informaron eventos de gravedad leve o moderada.

Eventos adversos frecuentes

La tasa de eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los sujetos en el grupo PREVYMIS y con una frecuencia al menos un 2% mayor que con el placebo se describen en la tabla 8.

Tabla 8: Ensayo P001, eventos adversos de todos los grados informados en $\geq 10\%$ de los receptores de TCMH tratados con PREVYMIS con una frecuencia al menos un 2% mayor que con el placebo

Eventos adversos	PREVYMIS (N = 373)	Placebo (N = 192)
Náuseas	27%	23%
Diarrea	26%	24%

Vómitos	19%	14%
Edema periférico	14%	9%
Tos	14%	10%
Cefalea	14%	9%
Fatiga	13%	11%
Dolor abdominal	12%	9%

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo interrumpieron el medicamento del estudio debido a un evento adverso (el 13% de los sujetos que recibieron PREVYMIS en comparación con el 12% de los sujetos que recibieron placebo). El evento adverso informado con más frecuencia que provocó la interrupción del fármaco del estudio fueron las náuseas, que ocurrieron en el 2% de los sujetos que recibieron PREVYMIS y en el 1% de los sujetos que recibieron placebo. En un sujeto se produjo una reacción de hipersensibilidad, con disnea moderada asociada, después de la primera infusión de PREVYMIS por vía intravenosa después de cambiar de PREVYMIS por vía oral, lo que llevó a la interrupción del tratamiento.

Anomalías de laboratorio

En la tabla 9, se presentan algunas anomalías de laboratorio informadas durante el tratamiento o dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento.

Tabla 9: Ensayo P001, anomalías de laboratorio seleccionadas

	PREVYMIS N = 373	Placebo N = 192
Recuento absoluto de neutrófilos (células/ μ l)		
<500	19%	19%
De 500 a <750	4%	7%
De 750 a <1000	8%	9%
Hemoglobina (g/dl)		
<6.5	2%	1%
De 6.5 a <8.0	14%	15%
De 8.0 a <9.5	41%	43%
Plaquetas (células/ μ l)		
<25000	27%	21%
De 25000 a <50000	17%	18%
De 50000 a <100000	20%	30%
Creatinina sérica (mg/dl)		
>2.5	2%	3%
De >1.5 a 2.5	17%	20%

La mediana del tiempo hasta el injerto (definido como recuento absoluto de neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ en 3 días consecutivos después del trasplante) fue de 19 días en el grupo de PREVYMIS y de 18 días en el grupo de placebo.

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

La seguridad de PREVYMIS se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (P040) en el que 218 sujetos que completaron la profilaxis con PREVYMIS durante ~100 días después del TCMH fueron aleatorizados para recibir tratamiento con PREVYMIS (N = 144) o placebo (N = 74) hasta la semana 28 (~200 días) después del TCMH. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban tomando el fármaco del estudio o dentro de las dos semanas posteriores a la finalización/interrupción de la administración del fármaco del estudio.

Los eventos adversos informados con más frecuencia en P040 fueron similares a los informados en P001. El fármaco del estudio se suspendió debido a un evento adverso en el 5% de los sujetos que recibieron PREVYMIS y en el 1% de los sujetos que recibieron placebo. La tasa de eventos adversos cardíacos fue del 4% en los grupos de PREVYMIS y de placebo.

Las tasas de anomalías de laboratorio hematológicas fueron comparables en los grupos de PREVYMIS y de placebo. Se produjeron anomalías de la creatinina sérica $>1.5 \text{ mg/dl}$ en el 15% de los sujetos que recibieron PREVYMIS y en el 8% de los sujetos que recibieron placebo.

Receptores adultos de trasplantes de riñón [D+/R-]

La seguridad de PREVYMIS se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo (P002), en el que 589 recibieron tratamiento con PREVYMIS (N = 292) o valganciclovir (N = 297) hasta la semana 28 después del trasplante. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban tomando el medicamento del estudio o dentro de las dos semanas posteriores a la finalización/interrupción de la administración del medicamento del estudio. En estos sujetos, se informó diarrea en al menos el 10% de los sujetos del grupo de PREVYMIS y con una frecuencia mayor que la del valganciclovir (PREVYMIS, 32%; valganciclovir, 29%). El fármaco del estudio se suspendió debido a un evento adverso en el 4% de los sujetos que recibieron PREVYMIS y en el 14% de los sujetos que recibieron valganciclovir. Los eventos adversos informados con más frecuencia que provocaron la interrupción del fármaco del estudio fueron neutropenia (PREVYMIS, 1%; valganciclovir, 2%) y leucopenia (PREVYMIS, 1%; valganciclovir, 5%).

Anomalías de laboratorio

En la tabla 10, se presentan determinadas anomalías de laboratorio informadas hasta la semana 28 después del trasplante.

Tabla 10: Ensayo P002, anomalías de laboratorio seleccionadas

	PREVYMIS N = 292	Valganciclovir N = 297
Recuento absoluto de neutrófilos (células/ μl)		
<500	2%	7%
De 500 a <750	1%	4%
De 750 a <1000	1%	8%
Total <1000	5%	18%
Hemoglobina (g/dl)		
<6.5	2%	0%

De 6.5 a <8.0	4%	5%
De 8.0 a <9.5	29%	32%
Total <9.5	34%	37%
Plaquetas (células/ μ l)		
<50000	0%	0%
De 50000 a <100000	1%	3%
Total <100000	1%	3%
Leucocitos (células/ μ l)		
<1000	1%	2%
De 1000 a <2000	5%	19%
De 2000 a <2500	4%	14%
Total <2500	10%	35%
Creatinina sérica (mg/dl)		
>2.5	24%	22%
De >1.5 a 2.5	49%	52%
Total >1.5	73%	73%

Receptores pediátricos de un TCMH alogénico

La seguridad de PREVYMIS se evaluó en 63 participantes pediátricos de 2 meses a menos de 18 años de edad que recibieron un TCMH alogénico (P030). PREVYMIS se administró por vía oral (comprimidos o granulados) o por vía intravenosa. La duración de la exposición a PREVYMIS varió de 3 días a 102 días (duración media de 84 días). El perfil de seguridad fue consistente con el perfil de seguridad observado en los ensayos clínicos de PREVYMIS en adultos [ver *Uso en poblaciones específicas (8.4)* y *Estudios clínicos (14.4)*].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posibilidad de que otros fármacos afecten a PREVYMIS

Letemovir es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y de los transportadores de glicoproteína P (P-gp) y de las enzimas UDP-glucuronosiltransferasa 1A1/3 (UGT1A1/3). La administración conjunta de PREVYMIS con fármacos que son inhibidores de los transportadores de OATP1B1/3 puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de letermovir (tabla 11).

No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS con inductores de transportadores (p. ej., P-gp) o enzimas (p. ej., UGT) debido al potencial de disminución de las concentraciones plasmáticas de letermovir (ver *tabla 11*).

7.2 Posibilidad de que PREVMIS afecte a otros fármacos

La administración conjunta de PREVMIS con midazolam produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado de CYP3A [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. La administración conjunta de PREVMIS con fármacos que son sustratos de CYP3A puede provocar aumentos clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A administrados de manera conjunta (tabla 11) [ver *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Letermovir es un inhibidor de los transportadores de OATP1B1/3. La administración conjunta de PREVMIS con fármacos que son sustratos de los transportadores de OATP1B1/3 puede provocar un aumento clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados de manera conjunta (tabla 11).

La magnitud de las interacciones farmacológicas mediadas por CYP3A y OATP1B1/3 en fármacos administrados de manera conjunta puede ser diferente cuando PREVMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina. Consulte la información de prescripción de ciclosporina para obtener información sobre las interacciones farmacológicas con la ciclosporina.

7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

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

En la tabla 11, se proporciona un listado de interacciones farmacológicas establecidas o con el potencial de ser clínicamente significativas. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios en adultos realizados con PREVMIS o son interacciones farmacológicas previstas que pueden ocurrir con PREVMIS [ver *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Tabla 11: Interacciones farmacológicas potencialmente significativas: se puede recomendar una modificación de la dosis según los resultados de los estudios de interacción farmacológica en adultos o las interacciones previstas* (la información de la tabla se aplica a la administración conjunta de PREVMIS y el fármaco concomitante sin ciclosporina, a menos que se indique lo contrario)

Clase de fármaco concomitante o vía de eliminación: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración†	Comentarios clínicos
Agentes antiarrítmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	Se recomienda un monitoreo clínico estrecho de los efectos adversos relacionados con la amiodarona durante la administración conjunta. Controle con frecuencia las concentraciones de amiodarona cuando se administre amiodarona de manera conjunta con PREVMIS.
Antibióticos		
nafcilina	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVMIS y nafcilina debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVMIS.

Anticoagulantes		
warfarina	↓ warfarina	Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con warfarina, controlar con frecuencia el índice internacional normalizado (INR) †.
Anticonvulsivos		
carbamazepina	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y carbamazepina debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVYMIS.
fenobarbital	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y fenobarbital debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVYMIS.
fenitoína	↓ letermovir ↓ fenitoína	No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y fenitoína debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVYMIS.
Agentes antidiabéticos		
Ejemplos: glibenclamida, repaglinida, rosiglitazona	↑ gliburida ↑ repaglinida ↑ rosiglitazona	Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con glibenclamida, repaglinida o rosiglitazona, controlar frecuentemente las concentraciones de glucosa †. Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina, no se recomienda el uso de repaglinida.
Antimicóticos		
voriconazol [§]	↓ voriconazol	Si es necesaria la administración concomitante de voriconazol, controlar de cerca la eficacia reducida del voriconazol †.
Antimicobacteriales		
rifabutina	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y rifabutina debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVYMIS.
rifampina [§]	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y rifampina debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVYMIS.
Antipsicóticos		
pimozida	↑ pimozida	La administración conjunta está contraindicada debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes [ver <i>Contraindicaciones (4)</i>].
tioridazina	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y tioridazina debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVYMIS.

Antagonistas de endotelina		
bosentano	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVMIS y bosentano debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVMIS.
Alcaloides del ergot		
ergotamina, dihidroergotamina	↑ ergotamina, dihidroergotamina	La administración conjunta está contraindicada debido al riesgo de ergotismo [ver <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Productos a base de hierbas		
hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVMIS y hierba de San Juan debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVMIS.
Medicamentos contra el VIH		
efavirenz	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVMIS y efavirenz debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVMIS.
etravirina	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVMIS y etravirina debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVMIS.
nevirapina	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVMIS y nevirapina debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVMIS.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
atorvastatina [§]	↑ atorvastatina	Cuando PREVMIS se administre de manera conjunta con atorvastatina, no se debe exceder una dosis de atorvastatina de 20 mg al día [‡] . Monitorear con atención a los pacientes para detectar miopatía y rabdomiólisis. Cuando PREVMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina, no se recomienda el uso de atorvastatina.
pitavastatina, simvastatina	↑ inhibidores de la HMG-CoA reductasa	No se recomienda la administración conjunta de PREVMIS y pitavastatina o simvastatina. Cuando PREVMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina, el uso de pitavastatina o simvastatina está contraindicado debido al aumento significativo de las concentraciones de pitavastatina o simvastatina y al riesgo de miopatía o rabdomiólisis [ver <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ inhibidores de la HMG-CoA reductasa	<p>Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con estas estatinas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de estatinas[‡]. Monitorear con atención a los pacientes para detectar miopatía y rabdomiólisis.</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina, no se recomienda el uso de lovastatina.</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina, consulte la información de prescripción de estatinas para obtener recomendaciones de posología específicas de las estatinas.</p>
Inmunosupresores		
ciclosporina [§]	<p>↑ ciclosporina</p> <p>↑ letermovir</p>	<p>Disminuir la dosis de PREVYMIS a 240 mg una vez al día en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante [ver Posología y administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)]. Es posible que deba ajustarse la dosis en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad [ver Posología y administración (2.6) y Farmacología clínica (12.3)].</p> <p>Monitorear con frecuencia las concentraciones de ciclosporina en sangre completa durante el tratamiento y después de la interrupción de la administración de PREVYMIS y ajustar la dosis de ciclosporina en consecuencia[‡].</p>
sirolimus [§]	↑ sirolimus	<p>Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con sirolimus, monitorear con frecuencia las concentraciones de sirolimus en sangre completa durante el tratamiento y después de la interrupción de PREVYMIS y ajustar la dosis de sirolimus en consecuencia[§].</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina y sirolimus, consultar la información de prescripción de sirolimus para obtener recomendaciones de posología específicas de sirolimus[‡].</p>
tacrolimus [§]	↑ tacrolimus	<p>Monitorear con frecuencia las concentraciones de tacrolimus en sangre completa durante el tratamiento y después de la interrupción de la administración de PREVYMIS y ajustar la dosis de tacrolimus en consecuencia[‡].</p>
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol	↓ omeprazol	Puede ser necesario un monitoreo clínico y un ajuste de dosis.
pantoprazol	↓ pantoprazol	Puede ser necesario un monitoreo clínico y un ajuste de dosis.

Agentes que promueven la vigilia		
modafinilo	↓ letermovir	No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y modafinil debido a la posibilidad de pérdida de eficacia de PREVYMIS.
Sustratos del CYP3A		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam y quinidina	↑ sustrato de CYP3A	<p>Cuando se administra PREVYMIS de manera conjunta con un sustrato de CYP3A, consultar la información de prescripción para conocer la posología del sustrato de CYP3A con un inhibidor de CYP3A moderado[‡].</p> <p>Cuando PREVYMIS se administra de manera conjunta con ciclosporina, el efecto combinado en los sustratos de CYP3A puede ser similar al de un inhibidor de CYP3A potente. Consultar la información de prescripción para conocer la posología del sustrato de CYP3A con un inhibidor de CYP3A potente[‡].</p> <p>Los sustratos de CYP3A pimozida y alcaloides del ergot están contraindicados [ver <i>Contraindicaciones (4)</i>].</p>
<p>* Esta tabla no es exhaustiva. [†] ↓ = disminución, ↑ = aumento [‡] Consultar la información de prescripción correspondiente. [§] Estas interacciones se han estudiado [ver <i>Farmacología clínica (12.3)</i>].</p>		

7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con PREVYMIS

No se observaron interacciones clínicamente significativas en estudios clínicos de interacción farmacológica en adultos de letermovir y aciclovir, digoxina, mofetil de micofenolato, fluconazol, itraconazol, posaconazol, etinilestradiol y levonorgestrel.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazadas

Resumen de Riesgos

No se dispone de datos adecuados de seres humanos para establecer si PREVYMIS representa un riesgo para los resultados del embarazo. En estudios de reproducción animal, se observó toxicidad para el desarrollo embrionario (incluidas malformaciones fetales) en ratas durante el período de organogénesis a exposiciones a letermovir (AUC) 11 veces mayores que la exposición humana con la dosis humana recomendada (RHD). En conejos, no se observó toxicidad para el desarrollo embrionario en exposiciones que no fueron tóxicas para la madre (hasta exposiciones a letermovir 2 veces mayores que la exposición humana con la RHD). En un estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, se observó pérdida total de camada con exposiciones maternas a letermovir aproximadamente 2 veces mayores que la exposición humana con la RHD (ver *Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo de las anomalías congénitas y abortos espontáneos importantes para la población indicada. En la población general de EE.UU., el riesgo estimado por antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

Letermovir se administró por vía oral a ratas preñadas con dosis de 0, 10, 50 o 250 mg/kg/día desde el día 6 hasta el 17 de gestación. Se observaron toxicidades para el desarrollo, incluidas malformaciones esqueléticas y acortamiento del cordón umbilical, con 250 mg/kg/día (aproximadamente, 11 veces mayor que la exposición humana con la RHD). Además, con esta dosis se observó una disminución del peso corporal fetal y variaciones esqueléticas (debido a la toxicidad materna). No se observaron toxicidades embriofetales con dosis de 50 mg/kg/día (aproximadamente, 3 veces mayor que la exposición humana con la RHD).

Letermovir se administró por vía oral a conejas preñadas con dosis de 0, 25, 75 o 225 mg/kg/día desde el día 6 hasta el 20 de gestación. Se observaron toxicidades para el desarrollo, incluido aborto espontáneo, aumento de la pérdida postimplantación y variaciones esqueléticas, con una dosis tóxica para la madre (225 mg/kg/día; aproximadamente, 2 veces mayor que la exposición humana con la RHD). No se observaron toxicidades embriofetales con dosis de 75 mg/kg/día (menos que la exposición humana con la RHD).

En el estudio de desarrollo pre/postnatal, letermovir se administró por vía oral a ratas preñadas con dosis de 0, 10, 45 o 180 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 22 de lactancia. Con una dosis de 180 mg/kg/día (aproximadamente, 2 veces mayor que la exposición humana con la RHD), se observó pérdida total de camada debido a muerte fetal o posible negligencia materna en 5 de 23 hembras preñadas en el día 4 del posparto/lactancia. En las crías supervivientes, se observaron ligeros retrasos en el desarrollo de la abertura vaginal y el desarrollo del pabellón auricular, acompañados de una reducción del aumento de peso corporal con esta dosis. No se observaron toxicidades con dosis de 45 mg/kg/día (similar a la exposición humana con la RHD).

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

Se desconoce si letermovir está presente en la leche materna humana, si afecta la producción de leche humana o si tiene efectos en los niños alimentados con leche materna.

Cuando se administró a ratas lactantes, letermovir estuvo presente en la leche de ratas lactantes, así como en la sangre de crías lactantes (*ver Datos*).

Deben considerarse los beneficios del amamantamiento en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir PREVYMIS y cualquier efecto adverso posible en el niño amamantado provocado por PREVYMIS o por la afección materna de fondo.

Datos

En un estudio de lactancia, letermovir se excretó en la leche cuando se administró por vía intravenosa (con dosis de 10 mg/kg) a ratas lactantes en el día 10 posparto/de lactancia. Letermovir también se detectó en la sangre de crías lactantes el día 21 posparto/de lactancia en el estudio de desarrollo pre/postnatal.

8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

Infertilidad

No existen datos sobre el efecto de letermovir en la fertilidad humana. Se observó una disminución de la fertilidad debido a toxicidad testicular en ratas macho [*ver Toxicología no clínica (13.1, 13.2)*].

8.4 Uso Pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de PREVYMIS para lo siguiente:

- profilaxis de la infección y enfermedad por CMV en receptores pediátricos seropositivos al CMV de un TCMH alogénico de 6 meses de edad en adelante, que pesen al menos 6 kg; y

- profilaxis de la enfermedad por CMV en receptores pediátricos de trasplante renal con 12 años de edad en edad, que pesen al menos 40 kg y tengan alto riesgo [D+/R-].

Receptores de TCMH: el uso de PREVMIS para la profilaxis de la infección y la enfermedad por CMV en receptores pediátricos de un TCMH alogénico está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales de pacientes pediátricos en el ensayo P030. Los resultados de seguridad y farmacocinética fueron similares a los de los adultos [ver *Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2, 14.4)*].

Receptores de trasplante renal: el uso de PREVMIS para la profilaxis de la enfermedad por CMV en receptores de trasplante renal de alto riesgo [D+/R-] de 12 años de edad en adelante, con al menos 40 kg, está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado en adultos y datos de seguridad de receptores pediátricos de TCMH (ensayo P030). Se espera que las exposiciones a letermovir sean similares en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad en adelante, que pesen al menos 40 kg [ver *Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.3, 14.4)*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PREVMIS para la siguiente población:

- receptores de TCMH menores de 6 meses de edad o que pesen menos de 6 kg; o
- receptores de trasplante renal menores de 12 años de edad o que pesen menos de 40 kg.

8.5 Uso Geriátrico

De los 373 sujetos tratados con PREVMIS en el ensayo P001, 56 (15%) eran mayores de 65 años. De los 144 sujetos tratados con PREVMIS en el ensayo P040, 32 (22%) eran mayores de 65 años. De los 292 sujetos tratados con PREVMIS en el ensayo P002, 48 (16%) eran mayores de 65 años. La seguridad y eficacia fueron similares entre sujetos mayores y más jóvenes en cada ensayo. No es necesario ajustar la dosis de PREVMIS según la edad [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Deterioro Renal

Para pacientes adultos con CLcr superior a 10 ml/min (según la ecuación de Cockcroft-Gault) y pacientes pediátricos con un grado similar de deterioro renal (según una evaluación de la función renal apropiada para la edad), no se requiere ajuste de dosis de PREVMIS por deterioro renal [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. Se desconoce la seguridad de PREVMIS en pacientes adultos con enfermedad renal terminal (CLcr inferior a 10 ml/min) o en pacientes pediátricos con un grado similar de deterioro renal (según una evaluación de la función renal apropiada para la edad), incluidos los pacientes que reciben diálisis.

En pacientes adultos con CLcr inferior a 50 ml/min y en pacientes pediátricos con un grado similar de deterioro renal (según una evaluación de la función renal apropiada para la edad) que reciben la inyección de PREVMIS, podría producirse acumulación del vehículo intravenoso, hidroxipropilbetadex. Controle atentamente los niveles de creatinina sérica en estos pacientes [ver *Posología y administración (2.7) y Advertencias y precauciones (5.2)*].

8.7 Deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis de PREVMIS en pacientes con deterioro hepático leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). PREVMIS no se recomienda para pacientes con deterioro hepático grave (clase C de Child-Pugh) [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

No hay un antídoto específico en caso de sobredosis de PREVMIS. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea supervisado para detectar reacciones adversas y aplicar el tratamiento sintomático adecuado.

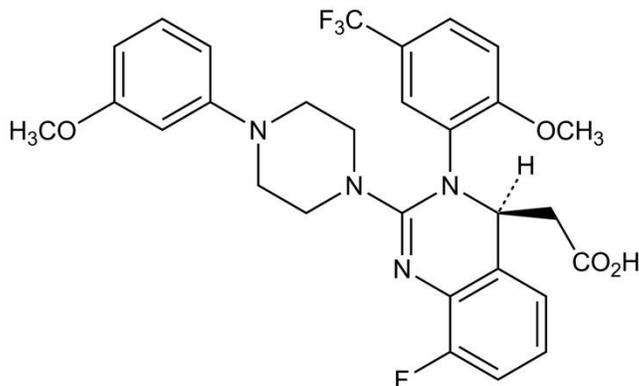
Se desconoce si con diálisis se elimina de manera significativa el PREVMIS de la circulación sistémica.

11 DESCRIPCIÓN

PREVMIS contiene letermovir, un inhibidor del complejo de terminasa del ADN del CMV, y se administra por vía oral o mediante infusión intravenosa.

Letermovir tiene una fórmula molecular de $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$ y un peso molecular de 572.55. El nombre químico del letermovir es (4S)-2-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil) piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-ilo}ácido acético. Letermovir es muy levemente soluble en agua.

La estructura química del letermovir es:



PREVMIS está disponible en comprimidos de 240 mg y 480 mg. Los comprimidos de PREVMIS contienen 240 mg o 480 mg de letermovir y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona 25 y está recubierto con una película de un material que contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo (solo los comprimidos de 480 mg), óxido de hierro amarillo, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina. Se añade cera de carnauba como agente de pulido.

PREVMIS está disponible en paquetes de granulados orales de 20 mg y 120 mg. Los paquetes de granulados orales de PREVMIS contienen 20 mg o 120 mg de letermovir. Los granulados orales de PREVMIS contienen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona K-29/32 y está recubiertos con una película de un material que contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.

PREVMIS también está disponible en presentaciones inyectables de 240 mg/12 ml (20 mg/ml) y 480 mg/24 ml (20 mg/ml) para infusión intravenosa. La inyección de PREVMIS es una solución estéril transparente, sin conservantes y puede contener algunas pequeñas partículas translúcidas o blancas en viales de dosis única de 240 mg o 480 mg por vial. Cada ml de solución contiene 20 mg de letermovir, hidroxipropilbetadex (150 mg), cloruro de sodio (3.1 mg), hidróxido de sodio (1.2 mg) y agua para inyección. La cantidad de hidróxido de sodio se puede ajustar para alcanzar un pH de aproximadamente 7.5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

PREVMIS es un fármaco antiviral contra el CMV [ver *Microbiología* (12.4)].

2.2 Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca

En un ensayo exhaustivo de QT en sujetos adultos sanos, letermovir en dosis terapéutica IV o en una dosis de 2 veces la dosis IV aprobada no prolongó el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de letermovir se muestran en la tabla 12.

Tabla 12: Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME) y propiedades farmacocinéticas de PREVYMIS*

Farmacocinética en receptores de TCMH adultos	
Régimen de tratamiento	Mediana en estado de equilibrio (intervalo de predicción del 90%) de AUC (ng•h/ml) de PREVYMIS
480 mg por vía oral una vez al día, sin ciclosporina	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg IV una vez al día, sin ciclosporina	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg por vía oral una vez al día, con ciclosporina	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg por vía IV una vez al día, con ciclosporina	70,300 (46,200, 106,000)
Farmacocinética en receptores de trasplantes de riñón adultos	
Régimen de tratamiento	Mediana en estado de equilibrio (intervalo de predicción del 90%) de AUC (ng•h/ml) de PREVYMIS
480 mg por vía oral una vez al día, sin ciclosporina	62,700 (17,500, 139,000)
240 mg por vía oral una vez al día, con ciclosporina	71,900 (42,400, 125,000)
Farmacocinética en sujetos sanos adultos	
Régimen de tratamiento	Media geométrica en estado de equilibrio de AUC y Cmáx. de PREVYMIS
480 mg por vía oral una vez al día	Cmáx.: 13,000 ng/ml AUC: 71,500 ng•hr/ml
Proporcionalidad de dosis	Mayor que proporcional después de dosis únicas y múltiples por vía oral o intravenosa de PREVYMIS 240 mg y 480 mg
Índice de Acumulación†	Cmáx.: 1.03 AUC: 1.22
Tiempo hasta alcanzar el estado de equilibrio	De 9 a 10 días

Absorción	
Biodisponibilidad	<p>Sujetos sanos adultos a los que se les administró PREVYMIS sin ciclosporina: 94% con un rango de dosis oral de 240 mg a 480 mg</p> <p>Receptores de TCMH adultos a los que se les administró PREVYMIS sin ciclosporina: 35% con 480 mg por vía oral una vez al día</p> <p>Receptores de TCMH adultos a los que se les administró PREVYMIS con ciclosporina: 85% con 240 mg por vía oral una vez al día</p> <p>Receptores de trasplantes de riñón adultos a los que se les administró PREVYMIS sin ciclosporina: 56%[‡] con 480 mg por vía oral una vez al día</p>
Mediana de T _{máx.} (h)	De 1.5 a 3.0 horas
Efecto de la comida (en relación con el ayuno) [§]	<p>AUC: 99.63% [84.27% - 117.80%]</p> <p>C_{máx.}: 129.82% [104.35% -161.50%]</p>
Granulados orales frente a comprimidos (en ayuno)	Los valores de AUC y C _{máx} fueron comparables al tener en cuenta el comprimido de PREVYMIS (240 mg) y los granulados orales de PREVYMIS (2 x 120 mg)
Distribución	
Volumen de distribución medio en estado de equilibrio	45.5 l después de la administración por vía intravenosa en receptores de TCMH adultos
% <i>in vitro</i> unido a proteínas plasmáticas humanas	99% en todo el rango de concentración de 0.2 a 50 mg/l
Relación sangre-plasma <i>in vitro</i>	0.56 en todo el rango de concentración de 0.1 a 10 mg/l
Metabolismo	
Metabolismo <i>in vitro</i>	UGT1A1/1A3 (menor)
Componente relacionado con el fármaco en plasma	<p>97% de la sustancia original sin cambios</p> <p>No se detectaron metabolitos importantes en plasma</p>
Eliminación	
Vía de eliminación	Captación hepática (OATP1B1/3)
t _{1/2} terminal media (hora)	12 horas después de la administración de la dosis de 480 mg IV de PREVYMIS una vez al día
% de la dosis excretada en las heces [¶]	93%
% de la dosis excretada en orina [¶]	<2%

% de fármaco inalterado excretado en las heces [¶]	70%
<p>* Los valores se obtuvieron en estudios en los que participaron sujetos sanos adultos, a menos que se indique lo contrario.</p> <p>† Basado en datos de media geométrica.</p> <p>‡ IC del 95% (46%, 65%)</p> <p>§ Los valores se refieren al porcentaje de la proporción media geométrica [con comida/en ayunas] y al intervalo de confianza del 90% transformado a la inversa a partir del modelo lineal de efectos mixtos realizado en valores transformados logarítmicamente naturales. La comida administrada fue una comida estándar con alto contenido de grasas y calorías (33 gramos de proteína, 65 gramos de carbohidratos, 58 gramos de grasa; 920 calorías en total).</p> <p>¶ Administración oral única de letermovir radiomarcado en un estudio de equilibrio de masas.</p>	

Poblaciones Específicas

Pacientes pediátricos

El AUC de letermovir en receptores pediátricos de TCMH se estimó mediante un análisis farmacocinético poblacional usando datos del ensayo P030 (consulte la tabla 13 y la tabla 14). Las exposiciones de los receptores pediátricos de TCMH para bandas de peso corporal de 6 kg en adelante están dentro del rango de exposiciones observadas en las dosis recomendadas de PREVYMIS para adultos (consulte la tabla 12).

Tabla 13: Valores de AUC (ng•hr/ml) de PREVYMIS después de la administración por vía oral una vez al día en receptores pediátricos de TCMH

Peso corporal	Dosis por vía oral, sin ciclosporina	Mediana en estado de equilibrio (intervalo de predicción del 90%)*	Dosis por vía oral, con ciclosporina	Mediana en estado de equilibrio (intervalo de predicción del 90%)*
30 kg en adelante [†]	480 mg	38,500 (18,100, 78,100)	240 mg	50,200 (24,100, 102,000)
15 kg hasta 30 kg	240 mg	39,600 (21,300, 71,800)	120 mg	53,200 (27,800, 102,000)
7.5 kg hasta 15 kg	120 mg	32,900 (16,800, 61,200)	60 mg	42,300 (22,300, 81,500)
6 kg hasta 7.5 kg [‡]	80 mg	29,400 (16,600, 54,100)	40 mg	39,200 (20,900, 71,800)
<p>* Las medianas y los intervalos de predicción del 90% se basan en simulaciones que usan el modelo farmacocinético poblacional de TCMH pediátrico con variabilidad interindividual.</p> <p>† Incluye pacientes pediátricos de 12 años de edad en adelante o que pesen ≥ 30 kg.</p> <p>‡ Incluye pacientes pediátricos de 6 meses de edad en adelante, que pesen de 6 kg a < 7.5 kg.</p>				

Tabla 14: Valores de AUC (ng•hr/ml) de PREVYMIS después de la administración por vía intravenosa una vez al día en receptores pediátricos de TCMH

Peso corporal	Dosis por vía intravenosa, sin ciclosporina	Mediana en estado de equilibrio (intervalo de predicción del 90%)*	Dosis por vía intravenosa, con ciclosporina	Mediana en estado de equilibrio (intervalo de predicción del 90%)*
30 kg en adelante [†]	480 mg	114,000 (53,900, 230,000)	240 mg	61,400 (29,300, 128,000)
15 kg hasta 30 kg	120 mg	56,400 (29,100, 110,000)	120 mg	62,300 (32,100, 114,000)
7.5 kg hasta 15 kg	60 mg	45,900 (24,500, 86,400)	60 mg	49,900 (26,300, 96,300)
6 kg hasta 7.5 kg [‡]	40 mg	42,800 (23,800, 79,200)	40 mg	46,400 (26,300, 86,500)

* Las medianas y los intervalos de predicción del 90% se basan en simulaciones que usan el modelo farmacocinético poblacional de TCMH pediátrico con variabilidad interindividual.
[†] Incluye pacientes pediátricos de 12 años de edad en adelante o que pesen ≥ 30 kg.
[‡] Incluye pacientes pediátricos de 6 meses de edad en adelante, que pesen de 6 kg a < 7.5 kg.

Edad, sexo, raza y peso

La edad (de 18 a 82 años), el sexo, la raza y el peso corporal (hasta 100 kg) no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de letermovir en sujetos adultos.

Deterioro renal

Estudio clínico en una población con insuficiencia renal

El AUC de letermovir fue aproximadamente 1.9 y 1.4 veces mayor en sujetos adultos con deterioro renal moderado (eGFR mayor o igual a entre 30 y 59 ml/min/1.73 m²) y grave (eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m²), respectivamente, en comparación con sujetos adultos sanos.

Luego de un trasplante de riñón

Según el análisis farmacocinético poblacional, el AUC de letermovir fue aproximadamente 1.1, 1.3 y 1.4 veces mayor en sujetos adultos con deterioro renal leve (CLcr mayor o igual a entre 60 y menos de 90 ml/min), moderado (CLcr mayor o igual a entre 30 y menos de 60 ml/min) y grave (CLcr mayor o igual a entre 15 y menos de 30 ml/min), respectivamente, en comparación con sujetos adultos con CLcr mayor o igual a 90 ml/min.

Formulación intravenosa

El hidroxipropilbetadex presente en la formulación intravenosa de letermovir se elimina principalmente mediante filtración glomerular. En la bibliografía se ha informado de una disminución de la eliminación de hidroxipropilbetadex en pacientes con deterioro renal grave.

Deterioro hepático

El AUC de letermovir fue aproximadamente 1.6 y 3.8 veces mayor en sujetos adultos con deterioro hepático moderado (clase B de Child-Pugh [CP-B], puntuación de entre 7 y 9) y grave (clase C de Child-Pugh [CP-C], puntuación de entre 10 y 15), respectivamente, en comparación con sujetos adultos sanos.

Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas

Se realizaron estudios de interacción farmacológica en sujetos adultos sanos con PREVYMIS y fármacos que probablemente se administrarían de manera conjunta o fármacos utilizados habitualmente como sondas para interacciones farmacocinéticas (ver tabla 15 y tabla 16).

Los resultados *in vitro* indican que letermovir es un sustrato de las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A, CYP2D6, UGT1A1 y UGT1A3, y de los transportadores de OATP1B1/3 y P-gp. El metabolismo oxidativo se considera una vía de eliminación menor basada en datos de seres humanos *in vivo*. Los inhibidores de OATP1B1/3 pueden provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de letermovir debidos a la inhibición de P-gp/BCRP por itraconazol no fueron clínicamente relevantes. No se prevé que los cambios en las concentraciones plasmáticas de letermovir debidos a la inhibición de las UGT sean clínicamente relevantes.

Según estudios *in vitro*, el metabolismo de letermovir no está mediado por CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2E1, CYP4A11, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 o UGT2B17. El transporte de letermovir no está mediado por OATP2B1, OCT1, OAT1, BCRP o MRP2 *in vitro*.

Letermovir es un inhibidor e inductor dependiente del tiempo de CYP3A *in vitro*. La administración conjunta de PREVYMIS con midazolam provocó una mayor exposición de midazolam, lo que indica que el efecto neto de letermovir en CYP3A es una inhibición moderada (*ver la tabla 16*). Según estos resultados, la administración conjunta de PREVYMIS con sustratos de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A [*ver Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones farmacológicas (7.2, 7.3) y tabla 11*]. Letermovir es un inhibidor de CYP2C8 reversible *in vitro*. Cuando se administra de manera conjunta con PREVYMIS, se prevé que las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C8 aumenten [*ver la tabla 11 en Interacciones farmacológicas (7.3)*]. La administración conjunta de PREVYMIS redujo la exposición a voriconazol, probablemente debido a la inducción de las vías de eliminación de voriconazol, CYP2C9 y CYP2C19. La administración conjunta de PREVYMIS con sustratos de CYP2C9 y CYP2C19 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C9 y CYP2C19 [*ver la tabla 11 en Interacciones farmacológicas (7.3)*]. Letermovir es un inductor de CYP2B6 *in vitro*; se desconoce la relevancia clínica.

Letermovir inhibió los transportadores de eflujo P-gp, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), OAT3 y el transportador de captación hepática OATP1B1/3 *in vitro*. La administración conjunta de PREVYMIS con sustratos de los transportadores OATP1B1/3 (p. ej., atorvastatina, un sustrato conocido de CYP3A, OATP1B1/3 y potencialmente BCRP) puede provocar un aumento clínicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OATP1B1/3 [*ver la tabla 11 en Interacciones farmacológicas (7.3)*]. No hubo cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de P-gp, o aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la administración conjunta con PREVYMIS en estudios clínicos (*ver tabla 16*). El efecto de letermovir en los sustratos BCRP, BSEP y MRP2 no se evaluó en estudios clínicos; se desconoce la relevancia clínica.

Según los resultados *in vitro*, letermovir no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7 y no es un inductor de CYP1A2. Letermovir no es un inhibidor de OATP2B1, OCT1, OCT2 u OAT1 *in vitro*.

Tabla 15: Interacciones farmacológicas: cambios en la farmacocinética de letermovir en presencia del fármaco administrado de manera conjunta

Fármaco administrado de manera conjunta	Régimen del fármaco administrado de manera conjunta	Régimen de letermovir	Cociente de las medias geométricas [IC del 90%] de farmacocinética de letermovir con/sin el fármaco administrado de manera conjunta (sin efecto = 1.00)		
			AUC	Cmáx.	C24h*
Antimicóticos					
fluconazol	Dosis única de 400 mg PO	Dosis única de 480 mg PO	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)	1.28 (1.15, 1.43)
itraconazol	200 mg una vez al día PO	480 mg una vez al día PO	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)	1.90 (1.58, 2.28)
Antimicobacteriales					
rifampina	Dosis única de 600 mg PO	Dosis única de 480 mg PO	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)	2.01 (1.59, 2.54)
	Dosis única de 600 mg IV	Dosis única de 480 mg PO	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)	0.78 (0.65, 0.93)
	600 mg una vez al día PO	480 mg una vez al día PO	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)	0.14 (0.11, 0.19)
	600 mg una vez al día PO (24 horas después de la rifampicina) [†]	480 mg una vez al día PO	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)	0.09 (0.06, 0.12)
Inmunosupresores					
ciclosporina	Dosis única de 200 mg PO	240 mg una vez al día PO	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)	2.06 (1.81, 2.35)
mofetil de micofenolato	Dosis única de 1 g PO	480 mg una vez al día PO	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)	1.39 (1.12, 1.74)
tacrolimus	Dosis única de 5 mg PO	80 mg dos veces al día PO	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)	1.02 (0.93, 1.12)
Abreviaturas: PO = por vía oral					
* C12h para tacrolimus					
† Estos datos son el efecto de la rifampicina en el letermovir 24 horas después de la dosis final de rifampicina.					

Tabla 16: Interacciones farmacológicas: cambios en la farmacocinética del medicamento administrado de manera conjunta en presencia de letermovir

Fármaco administrado de manera conjunta	Régimen del fármaco administrado de manera conjunta	Régimen de letermovir	Cociente de las medias geométricas [IC del 90%] de farmacocinética del fármaco administrado de manera conjunta con/sin letermovir (sin efecto = 1.00)		
			AUC	Cmáx.	C24h*
Sustratos del CYP3A					
midazolam	Dosis única de 1 mg IV	240 mg una vez al día PO	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)	2.74 (2.16, 3.49)
	Dosis única de 2 mg PO	240 mg una vez al día PO	2.25 (2.04, 2.48)	1.72 (1.55, 1.92)	No disponible
Sustratos de P-gp					
digoxina	Dosis única de 0.5 mg PO	240 mg dos veces al día PO	0.88 (0.80, 0.96)	0.75 (0.63, 0.89)	0.90 (0.84, 0.96)
Inmunosupresores					
ciclosporina	Dosis única de 50 mg PO	240 mg una vez al día PO	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)	2.19 (1.80, 2.66)
mofetil de micofenolato	Dosis única de 1 g PO	480 mg una vez al día PO	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)	1.04 (0.86, 1.27)
tacrolimus	Dosis única de 5 mg PO	480 mg una vez al día PO	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)	2.53 (2.12, 3.03)
sirolimus	Dosis única de 2 mg PO	480 mg una vez al día PO	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)	3.15 (2.80, 3.55)
Antimicóticos y antivirales					
aciclovir	Dosis única de 400 mg PO	480 mg una vez al día PO	1.02 (0.87, 1.2)	0.82 (0.71, 0.93)	1.13 (0.94, 1.36)
fluconazol	Dosis única de 400 mg PO	Dosis única de 480 mg PO	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)	1.04 (1.00, 1.08)
itraconazol	200 mg una vez al día PO	480 mg una vez al día PO	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)	0.67 (0.61, 0.73)
posaconazol	Dosis única de 300 mg PO	480 mg una vez al día PO	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)	1.10 (0.94, 1.30)
voriconazol	200 mg dos veces al día PO	480 mg una vez al día PO	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)	0.49 (0.42, 0.57)
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa					
atorvastatina	Dosis única de 20 mg PO	480 mg una vez al día PO	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)	3.62 (2.87, 4.55)

Fármaco administrado de manera conjunta	Régimen del fármaco administrado de manera conjunta	Régimen de letermovir	Cociente de las medias geométricas [IC del 90%] de farmacocinética del fármaco administrado de manera conjunta con/sin letermovir (sin efecto = 1.00)		
			AUC	Cmáx.	C24h*
Anticonceptivos Orales					
etinilestradiol (EE)/levonorgestrel (LNG)	Dosis única de 0.03 mg de EE PO	480 mg una vez al día PO	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)	1.57 (1.45, 1.70)
	Dosis única de 0.15 mg de LNG PO		1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)	1.38 (1.32, 1.46)
Abreviaturas: PO = por vía oral * C12hr informado para voriconazol.					

12.4 Microbiología

Mecanismo de Acción

Letermovir inhibe el complejo de terminasa del ADN del CMV (pUL51, pUL56 y pUL89), que es necesario para el procesamiento y empaquetamiento del ADN viral. La caracterización bioquímica y la microscopía electrónica demostraron que el letermovir afecta la producción de genomas de longitud unitaria adecuada e interfiere con la maduración del virión. La caracterización genotípica del virus resistente a letermovir confirmó que letermovir se dirige al complejo de terminasa.

Actividad antiviral

El valor medio de EC₅₀ de letermovir frente a un conjunto de aislados clínicos de CMV en un modelo de infección de cultivo celular fue de 2.1 nM (rango = de 0.7 nM a 6.1 nM, n = 74). No hubo diferencias significativas en el valor de EC₅₀ por genotipo gB de CMV (gB1 = 29; gB2 = 27; gB3 = 11; y gB4 = 3).

Actividad antiviral combinada

No se observó antagonismo de la actividad antiviral cuando letermovir se combinó con inhibidores de la polimerasa del ADN del CMV (cidofovir, foscarnet o ganciclovir).

Resistencia viral

En cultivos celulares

Se han seleccionado mutantes de CMV con susceptibilidad reducida al letermovir en cultivos celulares y las mutaciones de resistencia se asignan a UL51, UL56 y UL89. Se encontraron sustituciones asociadas a resistencia en pUL51 (P91S, A95V), pUL56 (C25F, S229F, V231A/L, N232Y, V236A/L/M, E237D, L241P, T244K/R, L254F, L257F/I, K258E, F261C/L/S, Y321C, C325F/R/W/Y, L328V, M329T, A365S, N368D, R369G/M/S) y pUL89 (N320H, D344E). Los valores de EC₅₀ para mutantes de CMV recombinantes que expresan estas sustituciones son de 1.6 a 9,300 veces superiores a los del virus de referencia de tipo salvaje.

En estudios clínicos

En un ensayo de fase 2b que evaluó la administración de letermovir o placebo a 131 receptores de TCMH adultos, se realizó un análisis de secuencia de ADN de una región seleccionada de UL56 (aminoácidos de 231 a 369) en muestras obtenidas de 12 sujetos tratados con letermovir que presentaron falla de la profilaxis y cuyas muestras obtenidas durante el tratamiento estaban disponibles para el análisis. Un sujeto tenía una sustitución de resistencia a letermovir, pUL56 V236M (reducción de entre 19 y 50 veces de la susceptibilidad).

En un ensayo de fase 3 (P001), se realizó un análisis de la secuencia de ADN de todas las regiones codificantes de UL56 y UL89 en muestras obtenidas de 50 sujetos adultos tratados con letermovir que habían recibido al menos una dosis del fármaco del estudio y presentaron falla de la profilaxis y cuyas muestras estaban disponibles para el análisis. Las sustituciones de pUL56 V236M (reducción de entre 19 y 50 veces), E237G (reducción de 13 veces), C325W (reducción de 9300 veces) y R369T (reducción de 52 veces) se detectaron en 3 sujetos; sin embargo, no hubo 2 sujetos que tuvieran sustituciones en las mismas posiciones.

En un ensayo de fase 3 (P040), se realizó un análisis de secuencia de ADN de todas las regiones codificantes de UL51, UL56 y UL89 en muestras obtenidas de 32 sujetos adultos (independientemente del grupo de tratamiento) que presentaron falla en la profilaxis o interrupción temprana del tratamiento por viremia por CMV. No se detectaron sustituciones asociadas a la resistencia a letermovir por encima del límite del ensayo validado.

En un ensayo de fase 3 (P002), se realizó un análisis de secuencia de ADN de todas las regiones codificantes de UL51, UL56 y UL89 en muestras obtenidas de 52 sujetos adultos tratados con letermovir que presentaron enfermedad por CMV o interrupción temprana del tratamiento por viremia por CMV. No se identificaron sustituciones asociadas a resistencia previamente caracterizadas. Se detectaron nuevas sustituciones en sujetos tratados con letermovir en posiciones asociadas a la resistencia (pUL56 S229Y [reducción de 2 veces; n = 1] y pUL56 M329I [reducción de 0.77 veces; n = 9]) a bajas frecuencias, que oscilaban entre 0.05 y 0.07.

En un ensayo de fase 2b (P030), se realizó un análisis de secuencia de ADN de todas las regiones codificantes de UL51, UL56 y UL89 en muestras obtenidas de 10 participantes pediátricos tratados con letermovir en una visita para la evaluación de la infección por CMV. Se detectaron un total de 2 sustituciones asociadas a la resistencia a letermovir, ambas asignadas a pUL56, en 2 participantes. Un participante tenía la sustitución C325W (reducción de 9300 veces) y el otro tenía R369S (reducción de 38 veces).

Resistencia cruzada

No es probable que haya resistencia cruzada con medicamentos fuera de esta clase. Letermovir es completamente activo contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia a los inhibidores de la polimerasa del ADN del CMV (cidofovir, foscarnet y ganciclovir). Se espera que estos inhibidores de la polimerasa del ADN sean completamente activos contra poblaciones virales con sustituciones que dan resistencia al letermovir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogenicidad y mutagénesis

Letermovir no fue genotóxico en ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluidos ensayos de mutagénesis microbiana y aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino y en un estudio de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Letermovir no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses realizado con ratones transgénicos RasH2 hasta las dosis más altas evaluadas (150 mg/kg/día en machos y 300 mg/kg/día en hembras). Según una evaluación exhaustiva de los datos toxicológicos disponibles y el objetivo específico del CMV, no se espera que letermovir sea carcinógeno en seres humanos.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no se observaron efectos de letermovir en la fertilidad de las hembras con exposiciones a letermovir (AUC) aproximadamente 5 veces mayores que la exposición humana con la RHD.

En estudios de fertilidad en ratas macho, se observó una disminución de la fertilidad asociada con toxicidad testicular irreversible con dosis ≥ 180 mg/kg/día (mayor o igual a 3 veces la exposición humana con la RHD). No se observaron efectos en la fertilidad o testiculares con niveles de dosis que provocaran exposiciones a letermovir (AUC) similares a la exposición humana con la RHD [ver *Toxicología no clínica (13.2)*].

13.2 Toxicología o farmacología en animales

La toxicidad testicular en ratas observada con dosis ≥ 180 mg/kg/día (mayor o igual a 3 veces la exposición humana con la RHD) se caracterizó por una disminución del peso de los testículos, degeneración bilateral de los túbulos seminíferos, disminución del recuento y la motilidad de los espermatozoides y la consiguiente disminución de la fertilidad en los machos. No se observaron toxicidades en el sistema reproductivo de los machos ni en un estudio de toxicidad testicular en monos con dosis de hasta 240 mg/kg/día (aproximadamente, 2 veces mayor que la exposición humana con la RHD) ni en un estudio de toxicología general en ratones con dosis de hasta 250 mg/kg/día (aproximadamente, 3 veces mayor que la exposición humana con la RHD).

En estudios publicados en ratas, una dosis subcutánea única de 2000 mg/kg de hidroxipropilbetadex provocó cambios en los parámetros auditivos y disminuciones asociadas en las células ciliadas externas del oído interno. Estos hallazgos se observaron en niveles de hidroxipropilbetadex aproximadamente 3 veces superiores a los presentes en el medicamento letermovir por vía intravenosa en la dosis humana máxima recomendada (DMRH), según comparaciones del área de superficie corporal (BSA). No se observaron cambios adversos en los parámetros auditivos ni en las poblaciones de células ciliadas del oído interno en ratas después de recibir una dosis subcutánea única de 1000 mg/kg de hidroxipropilbetadex, que corresponde a niveles aproximadamente 1.5 veces superiores a los presentes en el producto farmacéutico letermovir por vía intravenosa en la DMRH, según comparaciones de BSA [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción general de los estudios clínicos

En la tabla 17, se proporciona una descripción general de los ensayos que contribuyen a la evaluación de la eficacia y seguridad de PREVYMIS en receptores de TCMH y trasplantes de riñón.

Tabla 17: Ensayos realizados con PREVYMIS

Ensayo (Número NCT)	Población	Grupos del ensayo (N)*	Duración de la profilaxis postrasplante	Criterio de valoración de eficacia
P001 (NCT02137772)	Receptores adultos de TCMH alogénico [R+]	PREVYMIS (373) Placebo (192)	Hasta la semana 14	Infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 24 posterior al TCMH
P040 (NCT03930615)	Receptores adultos de TCMH alogénico [R+] con riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV	PREVYMIS (144) Placebo (74)	Extensión de la profilaxis desde la semana 14 hasta la semana 28	Infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 28 posterior al TCMH
P002 (NCT03443869)	Receptores adultos de trasplantes de riñón [D+/R-]	PREVYMIS (292) Valganciclovir (297)	Hasta la semana 28	Enfermedad por CMV hasta la semana 52 después del trasplante de riñón
P030 (NCT03940586)	Receptores pediátricos de TCMH alogénico	PREVYMIS (63)	Hasta la semana 14	Infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 24 posterior al TCMH

* N representa la cantidad de sujetos tratados.

14.2 Receptores adultos seropositivos para CMV [R+] de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (ensayo P001 y ensayo P040)

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

Para evaluar la profilaxis con PREVYMIS como estrategia preventiva para la infección o enfermedad por CMV en receptores de trasplantes con alto riesgo de reactivación del CMV, se evaluó la eficacia de PREVYMIS en un ensayo de fase 3 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (P001, NCT02137772) en receptores adultos seropositivos para CMV [R+] de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH). Los sujetos fueron aleatorizados (2:1) para recibir PREVYMIS con una dosis de 480 mg una vez al día, ajustada a 240 mg cuando se administró de manera conjunta con ciclosporina, o placebo. La aleatorización se estratificó por sitio de investigación y nivel de riesgo de reactivación del CMV en el momento de ingresar al estudio. La administración del fármaco del estudio se inició después del TCMH (en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 28 después del TCMH) y continuó hasta la semana 14 después del TCMH. El fármaco del estudio se administró por vía oral o intravenosa; la dosis de PREVYMIS fue la misma independientemente de la vía de administración. Se monitoreó semanalmente el ADN del CMV en los sujetos hasta la semana 14 posterior al TCMH y, luego, quincenalmente hasta la semana 24 posterior al TCMH, con inicio de terapia preventiva estándar para CMV si la viremia por CMV se consideraba clínicamente significativa. Los sujetos tuvieron seguimiento continuo hasta la semana 48 después del TCMH.

De los 565 sujetos tratados, se detectó que 70 sujetos tenían viremia por CMV antes del inicio de la administración del fármaco del estudio y, por lo tanto, fueron excluidos de los análisis de eficacia. La población de eficacia estuvo compuesta por 325 sujetos que recibieron PREVYMIS (incluidos 91 sujetos que recibieron al menos una dosis por vía intravenosa) y 170 que recibieron placebo (incluidos 41 sujetos que recibieron al menos una dosis por vía intravenosa). La formulación intravenosa de PREVYMIS se utilizó a discreción de los investigadores en sujetos que no podían tomar la terapia oral (p. ej., no podían tolerar la ingesta oral). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la administración del fármaco del estudio fue de 8 días después del trasplante. Al treinta y cuatro por ciento (34%) de los sujetos se les realizó el injerto al inicio del estudio. La mediana de edad fue de 55 años (rango: de 18 a 76 años). El 57% eran hombres; el 84% eran blancos; el 9% eran asiáticos; el 2% eran negros o afroamericanos; y el 5% eran otros (indios americanos o nativos de Alaska, múltiple y omitido). El 7% eran hispanos o latinos; el 89% no eran hispanos ni latinos; y el 4% otros (no informado, desconocido y omitido).

Al inicio, el 30% de todos los sujetos tenían uno o más de los siguientes factores asociados con un mayor riesgo de reactivación del CMV (estrato de alto riesgo): donante relacionado con antígeno leucocitario humano (HLA) con al menos una discrepancia en uno de los siguientes tres loci del gen HLA: HLA-A, B o DR; donante haploidéntico; donante no emparentado con al menos una discrepancia en uno de los siguientes cuatro loci del gen HLA: HLA-A, B, C y DRB1; uso de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre; uso de injertos *ex vivo* con células T empobrecidas; enfermedad del injerto contra huésped (EICH) de grado 2 o superior que requiere corticosteroides sistémicos. El 70% restante de los sujetos no cumplió con ninguno de estos criterios del estrato de alto riesgo y, por lo tanto, fueron incluidos en el estrato de bajo riesgo. Además, el 48% de los sujetos recibió un régimen mieloablatoivo, el 51% recibió ciclosporina y el 43% recibió tacrolimus. Las razones principales más comunes para el trasplante fueron la leucemia mieloide aguda (38%), el síndrome mielodisplásico (16%) y el linfoma (12%).

Infección por CMV clínicamente significativa

El criterio de valoración principal de eficacia del ensayo P001 fue la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 24 después del TCMH (falla de la profilaxis). La infección por CMV clínicamente significativa se definió como la aparición de enfermedad por CMV en órganos objetivo o el inicio de una terapia preventiva (PET) contra el CMV basada en viremia por CMV documentada (utilizando el ensayo Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan®, el límite inferior de cuantificación (LLOQ) es de 137 UI/ml, que es, aproximadamente, 150 copias/ml) y la condición clínica del sujeto. La guía especificada por el protocolo para los umbrales de ADN del CMV para el inicio de la PET durante el período de tratamiento fue ≥ 150 copias/ml o > 300 copias/ml para sujetos en los estratos de alto y bajo riesgo, respectivamente. Desde la semana 14 hasta la semana 24, el umbral fue > 300 copias/ml para sujetos de

estrato de alto y bajo riesgo. Se utilizó el enfoque No completado = Falla (NC = F), con el que los sujetos que interrumpieron el ensayo antes de la semana 24 después del TCMH o a los que les faltaba un resultado en la semana 24 después del TCMH se contaron como fallas.

Los resultados de eficacia del ensayo P001 se muestran en la tabla 18.

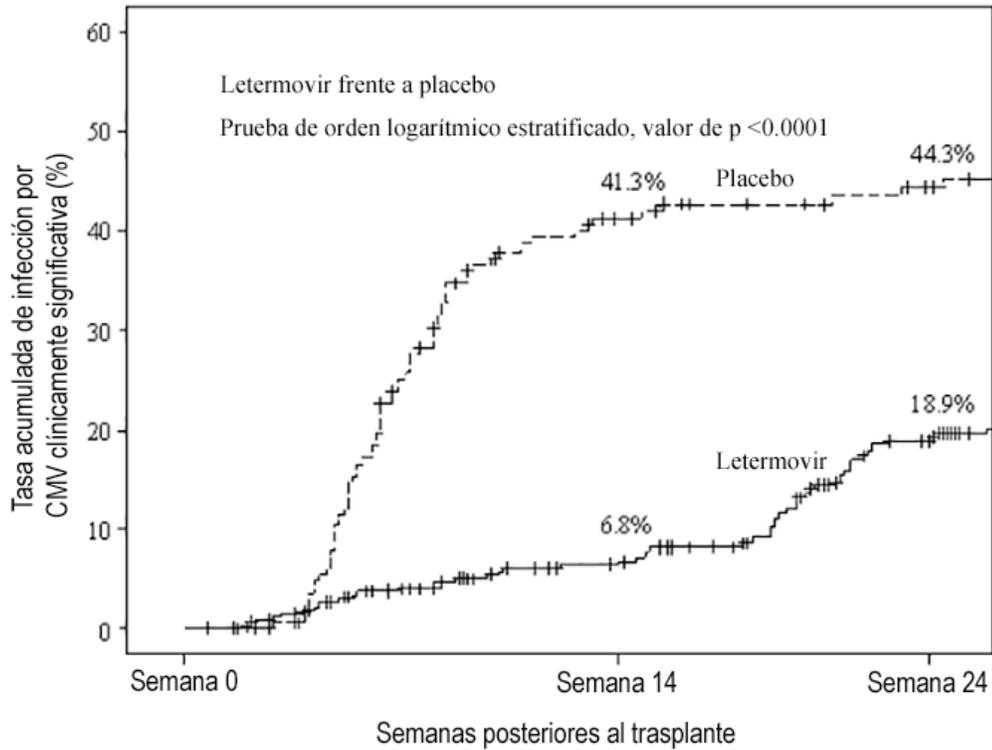
Tabla 18: Ensayo P001, incidencia de infección por CMV clínicamente significativa en receptores de TCMH (enfoque NC = F, población FAS) hasta la semana 24

Parámetro	PREVMIS (N = 325)	Placebo (N = 170)
Proporción de sujetos con falla en la profilaxis	38%	61%
Razones de las fallas*		
Infección por CMV clínicamente significativa en la semana 24 [†]	18%	42%
Inicio de PET basada en viremia por CMV documentada	16%	40%
Enfermedad por CMV en órganos objetivo	2%	2%
Interrupción de la participación en el estudio antes de la semana 24 [‡]	17%	16%
Resultado omitido en la ventana de visita de la semana 24	3%	3%
Diferencia de tratamiento ajustada por estrato (PREVMIS-placebo)[§]		
Diferencia (IC del 95%)	-23.5 (-32.5, -14.6) [¶]	

* Las categorías de falla son mutuamente excluyentes y se basan en la jerarquía de categorías en el orden enumerado.
[†] Hasta la semana 14, el 8% de los sujetos del grupo de PREVMIS y el 39% de los sujetos del grupo de placebo presentaron una infección por CMV clínicamente significativa.
[‡] Las razones de la interrupción incluyeron eventos adversos, muerte, pérdidas para el seguimiento, decisión del médico y retiro por decisión del sujeto.
[§] El IC del 95% y el valor de p para las diferencias de tratamiento en el porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato con la diferencia ponderada por la media armónica del tamaño de la muestra por grupo para cada estrato (riesgo alto o bajo).
[¶] Valor de p <0.0001.
Nota: FAS = conjunto de análisis completo; el FAS incluye sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio y excluye sujetos con ADN de CMV detectable al inicio del estudio. Enfoque para manejar valores faltantes: enfoque de no completado = falla (NC = F). Con el enfoque NC = F, la falla se definió como todos los sujetos que desarrollaron una infección por CMV clínicamente significativa o abandonaron prematuramente el estudio o tuvieron un resultado faltante hasta la ventana de visita de la semana 24 posterior al TCMH.

Los resultados de eficacia fueron coherentes en los estratos de alto y bajo riesgo de reactivación del CMV. El tiempo hasta la infección por CMV clínicamente significativa se muestra en la figura 1. Entre los sujetos del grupo de PREVMIS, la tasa acumulada de infección por CMV clínicamente significativa aumentó del 6.8% al final de la profilaxis (semana 14) al 18.9% en la semana 24. En el grupo de placebo, la tasa acumulada de infección por CMV clínicamente significativa aumentó del 41.3% en la semana 14 al 44.3% en la semana 24 [ver Posología y administración (2.2)].

Figura 1: P001: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición de una infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 24 después del trasplante en receptores de TCMH (población del FAS)



Cantidad de sujetos en riesgo			
— Letermovir	325	270	212
- - Placebo	170	85	70

El análisis post hoc demostró que entre los sujetos tratados con PREVYMIS, la inclusión en el estrato de alto riesgo de reactivación del CMV al inicio del estudio, la aparición de EICH y el uso de esteroides en cualquier momento después de la aleatorización pueden estar asociados con el desarrollo de una infección por CMV clínicamente significativa entre la semana 14 y la semana 24 después del TCMH.

Mortalidad

La tasa de eventos de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas en los grupos de PREVYMIS en comparación con placebo fue del 12% frente al 17% en la semana 24 después del TCMH, y del 24% frente al 28% en la semana 48 después del TCMH.

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

La eficacia de extender la profilaxis con PREVYMIS desde la semana 14 (~100 días) hasta la semana 28 (~200 días) después del TCMH en pacientes con riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV se evaluó en un estudio de fase 3 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (P040, NCT03930615)

en receptores adultos seropositivos para CMV [R+] de un TCMH alogénico. Los sujetos elegibles que completaron la profilaxis con PREVYMIS durante aproximadamente 100 días después del TCMH fueron aleatorizados (2:1) para recibir PREVYMIS o placebo desde la semana 14 hasta la semana 28 después del TCMH. Los sujetos recibieron PREVYMIS con una dosis de 480 mg una vez al día (ajustada a 240 mg cuando se administraba de manera conjunta con ciclosporina) o placebo. El fármaco del estudio se administró por vía oral o intravenosa; la dosis de PREVYMIS fue la misma independientemente de la vía de administración. Un sujeto recibió PREVYMIS por vía IV durante 2 días. Los sujetos fueron monitoreados hasta la semana 28 después del TCMH para el criterio de valoración principal de la eficacia con un seguimiento continuo fuera del tratamiento hasta la semana 48 después del TCMH.

Entre los 218 sujetos tratados, 144 recibieron PREVYMIS y 74 recibieron placebo. La mediana de edad fue de 55 años (rango: de 20 a 74 años); el 62% eran hombres; el 79% eran blancos; el 11% eran asiáticos; el 2% eran negros; el 1% eran de múltiples razas; el 6% omitió la raza; y el 10% eran hispanos o latinos.

Al ingresar al estudio, todos los sujetos tenían factores de riesgo de infección y enfermedad tardía por CMV, y el 64% tenía dos o más factores de riesgo. Los factores de riesgo incluyeron: donante relacionado con HLA (hermano), con al menos una discrepancia en uno de los siguientes tres loci del gen HLA: HLA-A, B o DR; donante haploidéntico; donante no emparentado con al menos una discrepancia en uno de los siguientes cuatro loci del gen HLA: HLA-A, B, C y DRB1; uso de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre; uso de injertos *ex vivo* de células T empobrecidas; recepción de globulina antitimocítica; administración de alemtuzumab; uso de prednisona sistémica (o equivalente) con una dosis de ≥ 1 mg/kg de peso corporal por día. Los motivos más frecuentes de trasplante fueron leucemia mieloide aguda (42%), leucemia linfocítica aguda (15%) y síndrome mielodisplásico (11%).

Infección por CMV clínicamente significativa

El criterio de valoración principal de la eficacia del ensayo P040 fue la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 28 después del TCMH. La infección por CMV clínicamente significativa se definió como la aparición de enfermedad por CMV en órganos objetivo o el inicio de una PET contra el CMV basada en la viremia por CMV documentada y la condición clínica del sujeto. Se utilizó el enfoque de falla observada (OF), con el que los sujetos que abandonaron prematuramente el estudio sin viremia o a los que les faltaban datos en el momento no se contaron como fallas. La cantidad de sujetos que interrumpieron el estudio antes de la semana 28 sin viremia fue de 14 (9.7%) en el grupo de PREVYMIS y 0 en el grupo de placebo. El número de sujetos a los que les faltaba un resultado en la ventana de visita de la semana 28 fue de 3 (2.1%) en el grupo de PREVYMIS y 4 (5.4%) en el grupo de placebo; ninguno tenía viremia previa.

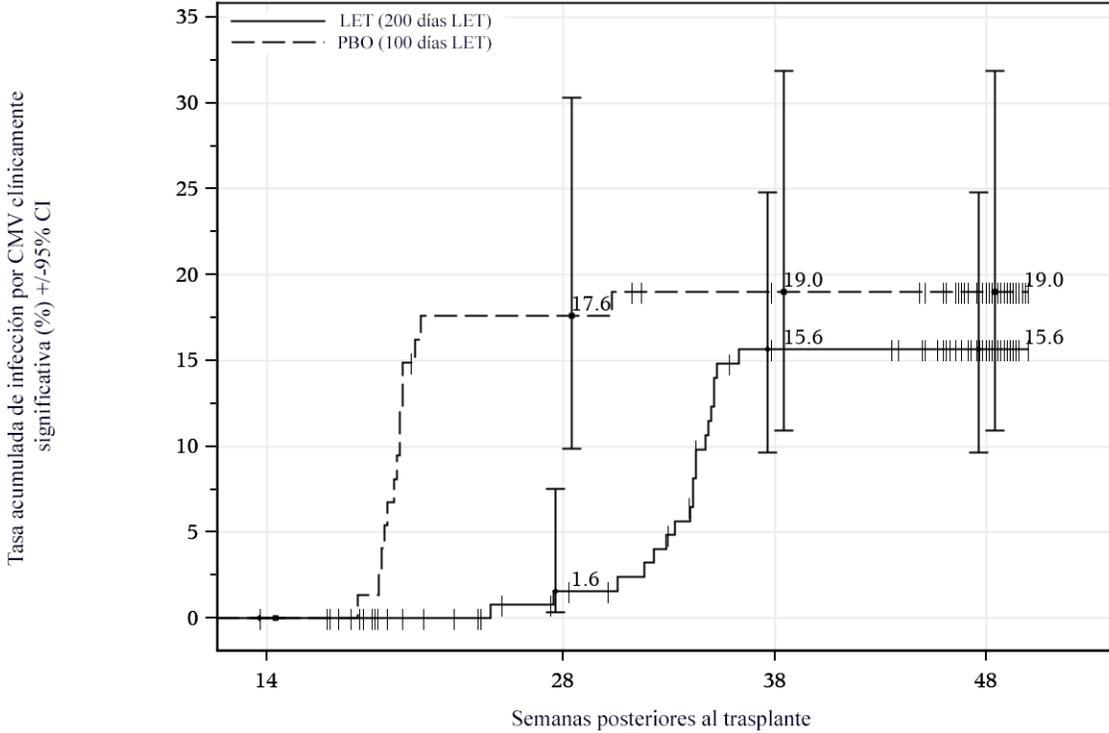
Los resultados de eficacia del ensayo P040 se muestran en la tabla 19. La eficacia fue coherente en todos los subgrupos según las características de los participantes (edad, sexo, raza) y los factores de riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV.

Tabla 19: Resultados de eficacia del ensayo P040 en receptores de TCMH con riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV (enfoque OF, población del FAS)

Parámetro	PREVYMIS (~200 días PREVYMIS) (N = 144)	Placebo (~100 días PREVYMIS) (N = 74)
Fallas*	2.8%	18.9%
Infección por CMV clínicamente significativa desde la semana 14 hasta la semana 28 [†]	1.4%	17.6%
Inicio de PET basada en viremia por CMV documentada	0.7%	14.9%
Enfermedad por CMV en órganos objetivo	0.7%	2.7%
Interrupción de la participación en el estudio por viremia por CMV antes de la semana 28	1.4%	1.4%
Diferencia de tratamiento ajustada por estrato (PREVYMIS [~200 días PREVYMIS]-placebo [~100 días PREVYMIS])[‡]		
Diferencia (IC del 95%)	-16.1 (-25.8, -6.5) [§]	
<p>* Las categorías de falla son mutuamente excluyentes y se basan en la jerarquía de categorías en el orden enumerado.</p> <p>[†] La infección por CMV clínicamente significativa se definió como enfermedad por CMV en órganos objetivo por CMV (probada o probable) o el inicio de la PET según la viremia por CMV documentada y la condición clínica del sujeto.</p> <p>[‡] Los IC del 95% y el valor de p para las diferencias de tratamiento en porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato con la diferencia ponderada por la media armónica del tamaño de la muestra por grupo para cada estrato (donante haploidéntico sí o no). Se utilizó un valor de p unilateral ≤ 0.0249 para declarar la significancia estadística.</p> <p>[§] Valor de p = 0.0005</p> <p>Enfoque para manejar valores faltantes: enfoque de falla observada (OF). Con el enfoque OF, la falla se definió como todos los sujetos que desarrollaron una infección por CMV clínicamente significativa o que abandonaron prematuramente el estudio por viremia por CMV desde la semana 14 (~100 días) hasta la semana 28 (~200 días) después del TCMH.</p> <p>N = cantidad de sujetos en cada grupo de tratamiento.</p>		

El tiempo hasta la infección por CMV clínicamente significativa se muestra en la figura 2. Entre los sujetos del grupo de PREVYMIS, la tasa acumulada de infección por CMV clínicamente significativa aumentó del 1.6% al final de la profilaxis (semana 28) al 15.6% en la semana 38. En el grupo de placebo, la tasa acumulada de infección por CMV clínicamente significativa aumentó del 17.6% en la semana 28 al 19.0% en la semana 38. No hubo casos adicionales de infección por CMV clínicamente significativa en ninguno de los grupos entre las semanas 38 y 48 [ver *Posología y administración* (2.2)].

Figura 2: Ensayo P040, gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición de una infección por CMV clínicamente significativa desde la semana 14 hasta la semana 48 después del trasplante en receptores de TCMH con riesgo de infección tardía y enfermedad por CMV (población del FAS)



Cantidad de sujetos en riesgo

LET (200 días LET)	143	123	99	74
PBO (100 días LET)	74	60	55	38

LET = letermovir; PBO = placebo

14.3 Receptores adultos seronegativos para CMV de un trasplante de riñón de un donante seropositivo para CMV [D+/R-] (ensayo P002)

Para evaluar la profilaxis con PREVYMIS como estrategia preventiva para la enfermedad por CMV en receptores de trasplantes de riñón, se evaluó la eficacia de PREVYMIS en un ensayo de fase 3 multicéntrico, doble ciego, controlado con comparador activo y de no inferioridad (P002, NCT03443869) en el que participaron receptores adultos de trasplantes de riñón con alto riesgo [D+/R-]. Los sujetos fueron aleatorizados (1:1) para recibir PREVYMIS o valganciclovir. PREVYMIS se administró con una dosis de 480 mg una vez al día (ajustada a 240 mg cuando se administraba de manera conjunta con ciclosporina). PREVYMIS se administró de manera concomitante con aciclovir. Valganciclovir se administró de manera concomitante con un placebo de aciclovir. La aleatorización se estratificó según el uso o la falta de uso de inmunoterapia antilinfocitos altamente citolítica durante la inducción. La administración del fármaco del estudio se inició entre el día 0 y el día 7 después del trasplante de riñón y continuó hasta la semana 28 (~200 días) después del trasplante. El fármaco del estudio se administró por vía oral o intravenosa; la dosis de PREVYMIS fue la misma independientemente de la vía de administración. Tres sujetos recibieron PREVYMIS intravenoso durante una duración media de 1.7 días. Se monitoreó a los sujetos hasta la semana 52 después del trasplante.

Entre los 589 sujetos tratados, 292 recibieron PREVYMIS y 297 recibieron valganciclovir. La mediana de edad fue de 51 años (rango: de 18 a 82 años); el 72% eran hombres; el 84% eran blancos; el 9% eran negros; el 3% eran de múltiples razas; el 2% eran asiáticos; 1% nativos de Alaska o indios americanos; el

17% eran hispanos o latinos; y el 60% recibió un riñón de un donante fallecido. Las razones principales más frecuentes para el trasplante fueron enfermedad renal quística congénita (17%), hipertensión (16%) y diabetes/nefropatía diabética (14%).

Enfermedad por CMV

El criterio de valoración principal de la eficacia del ensayo P002 fue la incidencia de enfermedad por CMV (enfermedad por CMV en órganos objetivo o síndrome de CMV, confirmado por un comité de adjudicación independiente) hasta la semana 52 después del trasplante. Se utilizó el enfoque de falla observada (OF), con el que los sujetos que abandonaron prematuramente el estudio por cualquier razón o a los que les faltaban datos en el momento no se contaron como fallas. La cantidad de sujetos que interrumpieron su participación en el estudio antes de la semana 52 fue de 32 (11%) en el grupo de PREVYMIS y 28 (9%) en el grupo de valganciclovir. La cantidad de sujetos a los que les faltaba un resultado en la ventana de visita de la semana 52 fue de 24 (8%) en el grupo de PREVYMIS y 25 (8%) en el grupo de valganciclovir.

Los resultados de eficacia del ensayo P002 se muestran en la tabla 20.

Tabla 20: Ensayo P002, incidencia de enfermedad por CMV en receptores de trasplantes de riñón (enfoque OF, población del FAS) hasta la semana 52

Parámetro	PREVYMIS (N = 289)	Valganciclovir (N = 297)
Enfermedad por CMV* hasta la semana 52	10%	12%
Síndrome de CMV [†]	8%	11%
Enfermedad por CMV en órganos objetivo	2%	<1%
Diferencia de tratamiento ajustada por estrato[‡] (PREVYMIS-valganciclovir)	-1.4 (-6.5, 3.8) [§]	

* Casos de enfermedad por CMV confirmados por un comité de adjudicación independiente.

[†] Definido como evidencia de CMV en sangre mediante aislamiento viral, cultivo rápido, antigenemia o prueba de ácido nucleico, y dos o más de los siguientes: 1) fiebre ≥ 38 °C durante al menos 2 días, 2) malestar/fatiga nuevo o aumentado, 3) leucopenia o neutropenia en dos mediciones separadas con al menos 24 horas de diferencia, 4) $\geq 5\%$ de linfocitos atípicos, 5) trombocitopenia, 6) elevación de ALT o AST a 2x ULN.

[‡] Los IC del 95% para las diferencias de tratamiento en porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato con la diferencia ponderada por la media armónica del tamaño de la muestra por grupo para cada estrato (uso/falta de uso de inmunoterapia antilinfocítica altamente citolítica durante la inducción).

[§] En base a un margen de no inferioridad del 10%, PREVYMIS no es inferior a valganciclovir.

Nota: Enfoque para manejar valores faltantes: enfoque de falla observada (OF). Con el enfoque de OF, los sujetos que interrumpieron su participación en el estudio antes de la semana 52 o a los que les faltaba un resultado en la ventana de visita de la semana 52 no se contaron como fallas.

La eficacia fue comparable en todos los subgrupos, incluido el uso o la falta de uso de inmunoterapia antilinfocitos altamente citolítica durante la inducción.

En un análisis exploratorio de la incidencia de enfermedad por CMV hasta la semana 28 después del trasplante, la diferencia (PREVYMIS-valganciclovir) fue del -1.7% con un IC del 95% de (-3.4; 0.1). Ningún sujeto del grupo de PREVYMIS presentó enfermedad por CMV hasta la semana 28 después del trasplante (final del período de tratamiento) en comparación con 5 sujetos del grupo de valganciclovir.

14.4 Receptores pediátricos de un TCMH alogénico (ensayo P030)

Sesenta y tres niños de 2 meses hasta 18 años de edad que recibieron un TCMH alogénico se inscribieron en un estudio farmacocinético, de seguridad y eficacia, multicéntrico, abierto y de un solo brazo de PREVMIS (P030, NCT03940586). Los participantes recibieron PREVMIS a diario, ya sea por vía oral o intravenosa, para la profilaxis del CMV dentro de los 28 días después del TCMH hasta la semana 14 después del mismo trasplante. La formulación intravenosa se usó durante un período de hasta cuatro semanas en participantes que no podían recibir la terapia por vía oral. Las dosis diarias de PREVMIS se basaron en el peso corporal [ver *Posología y administración* (2.3, 2.5)]. Entre los 63 participantes tratados, 8 tenían entre 2 meses y hasta 2 años de edad, 27 tenían entre 2 y hasta 12 años de edad y 28 tenían entre 12 y hasta 18 años de edad. La edad media fue de 11 años; el 70% eran varones; el 70% eran blancos; el 14% eran asiáticos; el 5% eran negros y el 22% eran hispanos o latinos [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.4)].

La población de análisis de eficacia consistió en 56 participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y no tenían ADN de CMV detectable al inicio del estudio. La proporción de participantes que fracasaron en la profilaxis contra el CMV hasta la semana 24 después del TCMH fue del 25% (14 de los 56 participantes). Seis participantes iniciaron una terapia preventiva basada en la viremia por CMV y 8 participantes abandonaron el estudio antes de la semana 24. Ninguno de los participantes tenía la enfermedad por CMV en órganos objetivo.

Se indica PREVMIS para receptores pediátricos de un TCMH alogénico de 6 meses de edad en adelante, que pesen al menos 6 kg.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Comprimidos:

Cada comprimido de PREVMIS 240 mg es un comprimido ovalado de color amarillo; cada comprimido tiene grabado "591" en un lado y el logotipo corporativo en el otro. Cada comprimido de PREVMIS 480 mg es un comprimido biconvexo, ovalado y de color rosa, con "595" grabado en un lado y el logotipo corporativo en el otro.

Los comprimidos de 240 mg están empaquetados en una caja (NDC 0006-3075-02) que contiene cuatro (4) Dosepaks® a prueba de niños (CR), cada una con un blíster de 7 unidades para un total de 28 comprimidos, o en una caja (NDC 0006-3075-04) que contiene dos (2) blísteres de dosis unitarias de 7 unidades para un total de 14 comprimidos.

Los comprimidos de 480 mg están empaquetados en una caja (NDC 0006-3076-02) que contiene cuatro (4) Dosepaks® a prueba de niños (CR), cada una con un blíster de 7 unidades para un total de 28 comprimidos, o en una caja (NDC 0006-3076-04) que contiene dos (2) blísteres de dosis unitarias de 7 unidades para un total de 14 comprimidos.

Almacene los comprimidos de PREVMIS en el paquete original hasta su uso, para protegerlo de la humedad.

Almacene los comprimidos de PREVMIS a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [ver la definición de temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)].

Granulados orales:

Los granulados orales de PREVMIS se suministran como granulados redondos de color beige en paquetes. Cada paquete contiene 20 mg de letermovir.

Los granulados orales de PREVMIS se suministran como granulados redondos de color beige en paquetes. Cada paquete contiene 120 mg de letermovir.

Los paquetes de 20 mg de granulados orales de PREVYMIS están envasados en una caja (NDC 0006-5086-01). Cada caja contiene 30 paquetes de seguridad a prueba de niños.

Los paquetes de 120 mg de granulados orales de PREVYMIS están envasados en una caja (NDC 0006-5085-01). Cada caja contiene 30 paquetes de seguridad a prueba de niños.

Conserve los granulados orales de PREVYMIS en el paquete original hasta el momento de tomarlos.

Almacene los granulados orales de PREVYMIS a una temperatura entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [ver la definición de temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de Estados Unidos (USP)].

Inyección:

PREVYMIS se suministra como una solución transparente, incolora y estéril para uso por vía intravenosa de 240 mg/12 ml (20 mg/ml) o 480 mg/24 ml (20 mg/ml) que puede contener algunas pequeñas partículas translúcidas o blancas relacionadas con el producto.

Los viales de dosis única se suministran en cajas que contienen un vial de dosis única de 240 mg (NDC 0006-5003-01) o un vial de dosis única de 480 mg (NDC 0006-5004-01).

Almacene los viales para inyección de PREVYMIS a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [ver la definición de temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)].

Conserve en el envase original para protegerlo de la exposición a la luz.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente leer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

Interacciones farmacológicas

Informe a los pacientes que PREVYMIS puede interactuar con algunos medicamentos; por lo tanto, recomiende a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier medicamento con o sin receta o productos a base de hierbas [ver *Posología y administración* (2.4, 2.6), *Contraindicaciones* (4), *Advertencias y precauciones* (5.1), e *Interacciones farmacológicas* (7)].

Riesgos asociados con el excipiente hidroxipropilbetadex en la formulación intravenosa

Informe a los pacientes que la formulación intravenosa de PREVYMIS contiene hidroxipropilbetadex, que se elimina por filtración glomerular y puede acumularse en pacientes con deterioro renal. En animales, se ha demostrado que el hidroxipropilbetadex causa ototoxicidad [ver *Advertencias y precauciones* (5.2), *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Toxicología no clínica* (13.2)].

Administración

Informe a los pacientes que es importante no saltar ni omitir ninguna dosis y tomar PREVYMIS todo el tiempo que les recomiende el proveedor de atención médica. Indique a los pacientes que, si olvidan tomar una dosis de PREVYMIS, deben tomarla tan pronto como se den cuenta. Si no se dan cuenta hasta que es momento de tomar su próxima dosis, se les debe indicar que omitan la dosis que olvidaron y vuelvan a seguir el cronograma habitual. Indique a los pacientes que no deben duplicar la siguiente dosis ni tomar más que la dosis recetada.

Informe a los pacientes que la inyección de PREVYMIS debe usarse únicamente en pacientes que no pueden recibir el tratamiento por vía oral y que deben cambiarse al tratamiento por vía oral apenas puedan [ver *Posología y administración* (2.1)].

En el caso de los granulados orales de PREVYMIS, aconseje a los pacientes o cuidadores que lean y sigan las instrucciones de uso para preparar y tomar la dosis correcta [ver *Posología y administración* (2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.9)].

Almacenamiento

Informe a los pacientes que deben almacenar los comprimidos y los granulados orales de PREVYMIS en el paquete original hasta su uso [ver *Presentación/almacenamiento y manipulación* (16)].

Distribuido por: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, EE. UU.

Para obtener información sobre patentes: www.msd.com/research/patent

Las marcas comerciales mencionadas en este documento pertenecen a sus respectivas compañías.

Copyright © 2017-2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU. y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk8228-mf-2501r011
US-CYT-02153