

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tabletten
PREVYMIS 480 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 240 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 480 mg letermovir.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 240 mg filmomhulde tablet bevat 4 mg lactose (als monohydraat).

Elke 480 mg filmomhulde tablet bevat 6,4 mg lactose (als monohydraat).

Elke 240 mg filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Elke 480 mg filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

PREVYMIS 240 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale tablet van 16,5 mm x 8,5 mm met aan de ene kant de opdruk '591' en aan de andere kant het MSD-logo.

PREVYMIS 480 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale, biconvexe tablet van 21,2 mm x 10,3 mm met aan de ene kant de opdruk '595' en aan de andere kant het MSD-logo.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PREVYMIS is geïndiceerd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antivirale middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met PREVYMIS dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan.

Dosering

PREVYMIS is ook verkrijgbaar als concentraat voor oplossing voor infusie (240 mg en 480 mg).

PREVYMIS tabletten en concentraat voor oplossing voor infusie mogen naar goedvinden van de arts door elkaar worden gebruikt zonder dat dosisaanpassingen nodig zijn.

De aanbevolen dosering van PREVYMIS is eenmaal daags één tablet van 480 mg.

De behandeling met PREVYMIS dient na de HSCT te worden opgestart. Er mag op de dag van de transplantatie en niet later dan 28 dagen na de transplantatie met PREVYMIS worden begonnen. De behandeling met PREVYMIS mag voor of na het aanslaan van de donorstamcellen worden opgestart. De profylaxe met PREVYMIS dient tot 100 dagen na de transplantatie te worden voortgezet.

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van letermovir langer dan 100 dagen, is niet bestudeerd in klinische onderzoeken. Voortgezette profylaxe met letermovir langer dan 100 dagen na de transplantatie kan voor bepaalde patiënten met een hoog risico op late CMV-reactivatie nuttig zijn (zie rubriek 5.1). Gebruik van letermovir voor profylaxe langer dan 100 dagen vereist een zorgvuldige beoordeling van de baten/risico-verhouding.

Dosisaanpassing

Als PREVYMIS gelijktijdig met ciclosporine wordt toegediend, dient de dosering van PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

- Als er met ciclosporine wordt begonnen nadat de behandeling met PREVYMIS is opgestart, dient de volgende dosis PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg.
- Als de behandeling met ciclosporine wordt gestaakt nadat er met PREVYMIS is begonnen, dient de volgende dosis PREVYMIS te worden verhoogd naar eenmaal daags 480 mg.
- Als de behandeling met ciclosporine tijdelijk wordt onderbroken vanwege hoge ciclosporineniveaus, is er geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig.

Gemiste dosis

Patiënten dienen de instructie te krijgen dat ze een gemiste dosis PREVYMIS dienen in te nemen zodra ze eraan denken. Als ze er pas aan denken als het al tijd is voor de volgende dosis, dienen ze de gemiste dosis over te slaan en verder te gaan met het normale schema. Patiënten mogen geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen en mogen niet meer innemen dan de voorgeschreven dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig op basis van leeftijd (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van PREVYMIS nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) tot matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. PREVYMIS wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Gecombineerde lever- en nierfunctiestoornis

PREVYMIS wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis in combinatie met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis van PREVYMIS wordt niet aanbevolen voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Er kan geen dosisaanbeveling worden gegeven voor patiënten met terminale nierziekte (ESRD) met of zonder dialyse. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet aangetoond voor patiënten met ESRD.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van PREVYMIS bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tablet mag niet in stukjes worden gedeeld, fijngemaakt of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met pimozide (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met ergotalkaloïden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.5).

Wanneer letermovir gecombineerd wordt met ciclosporine:

Gelijktijdig gebruik van dabigatran, atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine of pitavastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring van CMV-DNA

De veiligheid en werkzaamheid van letermovir zijn vastgesteld bij patiënten met een negatief CMV-DNA-testresultaat vóór het opstarten van profylaxe. CMV-DNA werd wekelijks gecontroleerd tot week 14 na transplantatie, en vervolgens tweewekelijks tot week 24 na transplantatie. In gevallen van klinisch significante CMV-DNA-emie of ziekte werd de profylaxe met letermovir stopgezet en werd preëemptieve therapie (PET) of behandeling volgens de standaardzorg opgestart. Bij patiënten bij wie profylaxe met letermovir werd opgestart en de uitgangswaarde van de CMV-DNA-test bij aanvang vervolgens positief bleek te zijn, kon de profylaxe worden voortgezet indien niet aan de criteria voor PET werd voldaan (zie rubriek 5.1).

Risico op bijwerkingen of verminderd therapeutisch effect vanwege geneesmiddelinteracties

Het gelijktijdig gebruik van PREVYMIS en bepaalde geneesmiddelen kan leiden tot bekende of potentieel significante geneesmiddelinteracties, waarvan sommige kunnen leiden tot:

- mogelijk klinisch significante bijwerkingen door blootstelling aan hogere concentraties gelijktijdig toegediende geneesmiddelen of letermovir.
- significante verlaging van de plasmaconcentraties van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel, wat kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel.

Zie Tabel 1 voor maatregelen om deze bekende of potentieel significante geneesmiddelinteracties te voorkomen of te behandelen, met inbegrip van doseringsaanbevelingen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Geneesmiddelinteracties

PREVYMIS dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld alfentanil, fentanyl en kinidine) aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verhogingen in de plasmaconcentraties van CYP3A-substraten. Nauwgezette controle en/of dosisaanpassing van de gelijktijdig toegediende CYP3A-substraten worden aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Extra controle van ciclosporine, tacrolimus en sirolimus wordt over het algemeen aanbevolen in de eerste 2 weken na starten en stopzetten van letermovir (zie rubriek 4.5) en na verandering van de toedieningsweg van letermovir.

Letermovir is een matige inductor van enzymen en transporters. Inductie kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van sommige gemetaboliseerde en getransporteerde geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Daarom wordt therapeutische drug monitoring (TDM) aanbevolen voor voriconazol. Gelijktijdige toediening van dabigatran moet voorkomen worden vanwege het risico op verminderde werkzaamheid van dabigatran.

Letermovir kan de plasmaconcentraties van geneesmiddelen getransporteerd door OATP1B1/3 verhogen, zoals veel van de statines (zie rubriek 4.5 en Tabel 1).

Hulpstoffen

PREVYMIS bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemene informatie over verschillen in blootstelling tussen verschillende letermovirbehandelschema's:

- De geschatte plasmablootstelling aan letermovir is verschillend afhankelijk van het gebruikte doseringsschema (zie tabel in rubriek 5.2). Daarom zullen de klinische gevolgen van geneesmiddelinteracties voor letermovir afhankelijk zijn van welk letermovirschema wordt gebruikt en of letermovir al dan niet wordt gecombineerd met ciclosporine.
- De combinatie van ciclosporine en letermovir kan leiden tot duidelijker of extra effecten op gelijktijdige geneesmiddelen ten opzichte van alleen letermovir (zie Tabel 1).

Effect van andere geneesmiddelen op letermovir

In vivo zijn de eliminatieroutes van letermovir uitscheiding via de gal en glucuronidatie. Het relatieve belang van deze routes is onbekend. Beide eliminatieroutes omvatten actieve opname in de hepatocyt door de hepatische opnametransporters OATP1B1/3. Na opname wordt glucuronidatie van letermovir gemedieerd door UGT1A1 en 3. Letermovir blijkt ook onderhevig te zijn aan door P-gp en BCRP gemedieerde efflux in de lever en darmen (zie rubriek 5.2).

Inductoren van geneesmiddel-metaboliserende enzymen of transporters

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS (met of zonder ciclosporine) met krachtige en gematigde inductoren van transporters (bijvoorbeeld P-gp) en/of enzymen (bijvoorbeeld UGT's) wordt niet aanbevolen, omdat het kan leiden tot subtherapeutische blootstelling aan letermovir (zie tabel 1).

- Voorbeelden van krachtige inductoren zijn rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), rifabutine en fenobarbital.
- Voorbeelden van gematigde inductoren zijn thioridazine, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz en etravirine.

Gelijktijdige toediening met rifampicine resulteerde in een initiële verhoging in de plasmaconcentraties van letermovir (vanwege OATP1B1/3 en/of P-gp-remming) die niet klinisch relevant is, gevolgd door klinisch relevante verlagingen in plasmaconcentraties van letermovir (vanwege inductie van P-gp/UGT) bij voortgezette gelijktijdige toediening met rifampicine (zie tabel 1).

Additionele effecten van andere producten op letermovir wanneer gecombineerd met ciclosporine

Remmers van OATP1B1 of 3

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS met geneesmiddelen die remmers van OATP1B1/3-transporters zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van letermovir. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine (een krachtige OATP1B1/3-remmer), is de

aanbevolen dosering PREVYMIS eenmaal daags 240 mg (zie Tabel 1 en rubrieken 4.2 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden als andere OATP1B1/3-remmers worden toegevoegd aan letermovir gecombineerd met ciclosporine.

- Voorbeelden van OATP1B1-remmers zijn gemfibrozil, erytromycine, claritromycine en verschillende proteaseremmers (atazanavir, simeprevir).

Remmers van P-gp/BCRP

In-vitro-resultaten wijzen erop dat letermovir een substraat is van P-gp/BCRP. Het is niet te verwachten dat veranderingen in de plasmaconcentraties van letermovir als gevolg van P-gp/BCRP-remming klinisch relevant zullen zijn.

Voorzichtigheid is echter geboden wanneer P-gp/BCRP-remmers worden toegevoegd aan letermovir in combinatie met ciclosporine.

- Voorbeelden van P-gp/BCRP-remmers zijn claritromycine, erytromycine, azitromycine, itraconazole, ketoconazol, verapamil, kinidine, fluvoxamine, ranolazine en sommige hiv-proteaseremmers.

Effect van letermovir op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die voornamelijk worden geëlimineerd door metabolisering of beïnvloed door actief transport

Letermovir is *in vivo* een algemene inductor van enzymen en transporters. Inductie kan verwacht worden behalve wanneer een bepaald enzym of transporter ook geremd wordt (zie hieronder). Daarom kan letermovir in potentie leiden tot een verlaagde plasmablootstelling en mogelijk verlaagde werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die voornamelijk geëlimineerd worden door metabolisering of door actief transport.

De omvang van het inductie-effect is afhankelijk van de toedieningsweg van letermovir en of ciclosporine gelijktijdig wordt gebruikt. Het volledige inductie-effect kan verwacht worden na 10-14 dagen behandeling met letermovir. De tijd die nodig is om de *steady-state* te bereiken van een specifiek betrokken geneesmiddel zal ook de tijd beïnvloeden die nodig is om het volledige effect op de plasmaconcentraties te bereiken.

Letermovir is *in vitro* een remmer van CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 en OAT3 bij *in vivo* relevante concentraties. *In-vivo*-onderzoeken die het netto-effect onderzoeken op CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 en additioneel op CYP2C19, zijn beschikbaar. Het *in-vivo*-netto-effect op de andere genoemde enzymen en transporters is niet bekend. Gedetailleerde informatie wordt hieronder weergegeven.

Het is onbekend of letermovir de blootstelling aan piperacilline/tazobactam, amfotericine B en micafungine kan beïnvloeden. De potentiële interactie tussen letermovir en deze geneesmiddelen is niet onderzocht. Er bestaat een theoretisch risico op verlaagde blootstelling vanwege inductie maar de omvang van het effect en daarmee de klinische relevantie zijn momenteel onbekend.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A

Letermovir is *in vivo* een matige remmer van CYP3A. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en oraal midazolam (een CYP3A-substraat) leidt tot 2 tot 3 keer hogere plasmaconcentraties van midazolam. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS kan leiden tot klinisch relevante verhogingen in de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende CYP3A-substraten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

- Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn bepaalde immunosuppressiva (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA-reductaseremmers en amiodaron (zie Tabel 1). Pimozide en ergotalkaloïden zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De omvang van de CYP3A-remmende werking is afhankelijk van de toedieningsweg van letermovir en of ciclosporine gelijktijdig wordt gebruikt.

Vanwege tijdsafhankelijke remming en gelijktijdige inductie is het mogelijk dat het netto-enzymremmende effect pas bereikt wordt na 10-14 dagen. De tijd die nodig is om de *steady-state* van een specifiek beïnvloedde geneesmiddel te bereiken, zal ook de tijd beïnvloeden die nodig is om

het volledige effect op de plasmaconcentraties te bereiken. Wanneer de behandeling gestopt wordt, duurt het 10-14 dagen voordat de remmende werking verdwenen is. Als er gecontroleerd wordt, wordt dit aanbevolen in de eerste 2 weken na starten en stopzetten van letermovir (zie rubriek 4.4) en na verandering van de toedieningsweg van letermovir.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door OATP1B1/3

Letermovir is een remmer van OATP1B1/3-transporters. Toediening van PREVYMIS kan leiden tot een klinisch relevante verhoging in de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende OATP1B1/3-substraten.

- Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn HMG-CoA-reductaseremmers, fexofenadine, repaglinide en glyburide (zie Tabel 1). Bij vergelijking van de toediening van letermovir zonder ciclosporine, is het effect duidelijker na intraveneuze dan na orale toediening van letermovir. De omvang van OATP1B1/3-remming op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is waarschijnlijk groter bij gelijktijdige toediening van PREVYMIS met ciclosporine (een krachtige OATP1B1/3-remmer). Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer de behandeling met letermovir wordt aangepast gedurende de behandeling met een OATP1B1/3-substraat.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9 en/of CYP2C19

Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en voriconazol (een CYP2C19-substraat) leidt tot aanzienlijk verlaagde plasmaconcentraties van voriconazol, wat erop wijst dat letermovir een inductor is van CYP2C19. CYP2C9 wordt waarschijnlijk ook geïnduceerd. Letermovir heeft het vermogen om de blootstelling van CYP2C9- en/of CYP2C19-substraten te verlagen, mogelijk resulterend in subtherapeutische niveaus.

- Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn warfarine, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidine en tolbutamide (zie Tabel 1). Het effect is naar verwachting minder duidelijk voor oraal letermovir zonder ciclosporine dan voor intraveneus letermovir met of zonder ciclosporine, of oraal letermovir met ciclosporine. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer de behandeling met letermovir wordt aangepast gedurende de behandeling met een CYP2C9- of CYP2C19-substraat. Zie ook algemene informatie over inductie hierboven met betrekking tot het tijdsverloop van de interactie.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8

In vitro remt letermovir CYP2C8, maar afgaande op zijn inductiepotentieel kan het ook CYP2C8 induceren. Het *in-vivo*-nettoresultaat is onbekend.

- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat voornamelijk geëlimineerd wordt door CYP2C8 is repaglinide (zie Tabel 1). Gelijktijdig gebruik van repaglinide en letermovir met of zonder ciclosporine wordt niet aangeraden.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door P-gp in de darm

Letermovir is een inductor van intestinaal P-gp. Toediening van PREVYMIS kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die significant getransporteerd worden door P-gp in de darm zoals dabigatran en sofosbuvir.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6, UGT1A1 of getransporteerd door BCRP of OATP2B1

Letermovir is *in vivo* een algemene inductor maar ook is waargenomen dat het *in vitro* een remmer is van CYP2B6, UGT1A1, BCRP en OATP2B1. Het *in-vivo*-netto-effect is onbekend. Daarom kunnen de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporters zijn, hoger of lager zijn bij gelijktijdige toediening met letermovir. Aanvullende controle kan raadzaam zijn; raadpleeg de productinformatie van het desbetreffende geneesmiddel.

- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat wordt gemetaboliseerd door CYP2B6 is bupropion.
- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door UGT1A1 zijn raltegravir en dolutegravir.
- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden getransporteerd door BCRP zijn onder meer rosuvastatine en sulfasalazine.
- Een voorbeeld van een geneesmiddel dat wordt getransporteerd door OATP2B1 is celiprolol.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door de niertransporter OAT3

In-vitro-gegevens tonen aan dat letermovir een remmer is van OAT3; daarom kan letermovir *in vivo* een OAT3-remmer zijn. Plasmaconcentraties van geneesmiddelen die getransporteerd worden door OAT3 kunnen verhoogd zijn.

- Voorbeelden van geneesmiddelen die worden getransporteerd door OAT3 zijn ciprofloxacine, tenofovir, imipenem en cilastatine.

Algemene informatie

Als dosisaanpassingen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden doorgevoerd vanwege behandeling met PREVYMIS, dienen de doses opnieuw te worden aangepast wanneer de behandeling met PREVYMIS is voltooid. Een dosisaanpassing kan ook nodig zijn wanneer er van toedieningsweg of immunosuppressivum wordt veranderd.

Tabel 1 geeft een lijst met vastgestelde of mogelijk klinisch significante geneesmiddelinteracties. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met PREVYMIS of betreffen verwachte geneesmiddelinteracties die met PREVYMIS kunnen optreden (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.1 en 5.2).

Tabel 1: Interacties en dosisaanbevelingen met andere geneesmiddelen. Houd er rekening mee dat de tabel niet omvangrijk is, maar voorbeelden levert van klinisch relevante interacties. Zie ook de algemene tekst over geneesmiddelinteracties hierboven.

Tenzij anders aangegeven, zijn interactiestudies uitgevoerd met oraal letermovir zonder ciclosporine. Houd er rekening mee dat het interactiepotentieel en klinische consequenties anders kunnen zijn afhankelijk van of letermovir oraal of intraveneus wordt toegediend en of ciclosporine gelijktijdig gebruikt wordt. Wanneer de toedieningsweg of het immunosuppressivum veranderd wordt, moet de aanbeveling over gelijktijdige toediening herzien worden.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Antibiotica		
nafcilline	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Nafcilline kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en nafcilline wordt niet aanbevolen.
Antischimmelmiddelen		
fluconazol (enkelvoudige dosis van 400 mg)/letermovir (enkelvoudige dosis van 480 mg)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interactie bij <i>steady-state</i> niet onderzocht. Verwacht: ↔ fluconazol ↔ letermovir	Geen dosisaanpassing vereist.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
posaconazol [‡] (enkelvoudige dosis van 300 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Geen dosisaanpassing vereist.
voriconazol [‡] (tweemaal daags 200 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19-inductie)	Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, wordt TDM voor voriconazol aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir of immunosuppressivum.
Antimycobacteriële middelen		
rifabutine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Rifabutine kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en rifabutine wordt niet aanbevolen.
rifampicine		Meervoudige doses rifampicine verlagen de plasmaconcentraties van letermovir. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en rifampicine wordt niet aanbevolen.
(600 mg enkelvoudige dosis PO)/ letermovir (480 mg enkelvoudige dosis PO)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (OATP1B1/3- en/of P-gp-remming)	
(600 mg enkelvoudige dosis IV)/ letermovir (480 mg enkelvoudige dosis PO)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (OATP1B1/3- en/of P-gp-remming)	
(600 mg eenmaal daags PO)/ letermovir (480 mg eenmaal daags PO)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Som van OATP1B1/3- en/of P-gp-remming en P-gp/UGT-inductie)	
(600 mg eenmaal daags PO (24 uur na rifampicine) [§] / letermovir (480 mg eenmaal daags PO)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (P-gp/UGT-inductie)	

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Antipsychotica		
thioridazine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Thioridazine kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en thioridazine wordt niet aanbevolen.
Endotheline-antagonisten		
bosentan	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Bosentan kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en bosentan wordt niet aanbevolen.
Antivirale middelen		
aciclovir [‡] (enkelvoudige dosis van 400 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↔ aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Geen dosisaanpassing vereist.
valaciclovir	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ valaciclovir	Geen dosisaanpassing vereist.
Anti-hiv-middelen (ritonavir, lopinavir)	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Deze antivirale middelen kunnen de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS met deze antivirale middelen wordt niet aanbevolen.
Kruidenproduct		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Sint-janskruid kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en sint-janskruid is gecontra-indiceerd.
Anti-hiv-geneesmiddelen		
efavirenz	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie) ↑ of ↓ efavirenz (CYP2B6-remming of -inductie)	Efavirenz kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en efavirenz wordt niet aanbevolen.
etravirine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Etravirine kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en etravirine wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
nevirapine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Nevirapine kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en nevirapine wordt niet aanbevolen.
HMG-CoA-reductaseremmers		
atorvastatine [‡] (enkelvoudige dosis van 20 mg)/lettermovir (480 mg per dag)	↑ atorvastatine AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A-, OATP1B1/3-remming)	Er dienen nauwgezette controles op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie plaats te vinden. De dosis atorvastatine mag de dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden bij gelijktijdige toediening met PREVYMIS [#] . Hoewel de omvang van de stijging van de plasmaconcentraties van atorvastatine bij gelijktijdige toediening van PREVYMIS en ciclosporine niet is onderzocht, is deze naar verwachting groter dan met alleen PREVYMIS. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is atorvastatine gecontra-indiceerd.
simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ HMG-CoA-reductaseremmers (CYP3A-, OATP1B1/3-remming)	Letermovir kan de plasmaconcentraties van deze statines substantieel verhogen. Gelijktijdig gebruik met PREVYMIS alleen wordt niet aanbevolen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is het gebruik van deze statines gecontra-indiceerd.
fluvastatine, pravastatine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ HMG-CoA-reductaseremmers (OATP1B1/3- en/of BCRP-remming)	Letermovir kan de concentraties statine in plasma verhogen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met deze statines, kan een dosisverlaging van statine nodig zijn [#] . Er dienen nauwgezette controles op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie plaats te vinden. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, wordt pravastatine niet aanbevolen, terwijl voor fluvastatine een dosisreductie nodig kan zijn [#] . Statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie dienen nauwgezet te worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Immunosuppressiva		
ciclosporine (enkelvoudige dosis van 50 mg)/letermovir (240 mg per dag)	↑ ciclosporine AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-remming)	Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, dient de dosering van PREVYMIS te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg (zie rubrieken 4.2 en 5.1).
ciclosporine (enkelvoudige dosis van 200 mg)/letermovir (240 mg per dag)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-remming)	Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties ciclosporine in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis ciclosporine dient dienovereenkomstig te worden aangepast [#] .
mycofenolaatmofetil (enkelvoudige dosis van 1 g)/letermovir (480 mg per dag)	↔ mycofenolzuur AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Geen dosisaanpassing vereist.
sirolimus [‡] (enkelvoudige dosis van 2 mg)/letermovir 480 mg per dag)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A-remming) Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir	Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties sirolimus in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis sirolimus dient dienovereenkomstig te worden aangepast [#] . Bij starten of stopzetten van gelijktijdige toediening van ciclosporine met PREVYMIS worden frequente controles van sirolimusconcentraties aanbevolen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, raadpleeg dan ook de productinformatie van sirolimus voor specifieke doseringsaanbevelingen voor gebruik van sirolimus met ciclosporine. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine , kan de omvang van de stijging in de sirolimusconcentraties groter zijn dan met alleen PREVYMIS.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A-remming)	Er dienen tijdens de behandeling met PREVYMIS frequente controles van de concentraties tacrolimus in volbloed plaats te vinden wanneer de toedieningsweg wordt veranderd en na stopzetting van de behandeling met PREVYMIS, en de dosis tacrolimus dient dienovereenkomstig te worden aangepast [#] .
tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg)/letermovir tweemaal daags 80 mg)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Orale anticonceptiva		
ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG) [‡] enkelvoudige dosis (0,15 mg)/letermovir (480 mg per dag)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Geen dosisaanpassing vereist.
andere systemische orale anticonceptieve steroïden	Risico op ↓ anticonceptieve steroïden	Letermovir kan de plasmaconcentraties van andere orale anticonceptiva verlagen waardoor de werkzaamheid beïnvloed wordt. Om te waarborgen dat voldoende anticonceptief effect wordt bereikt met een oraal anticonceptivum, moeten producten worden gekozen die EE en LNG bevatten.
Antidiabetische geneesmiddelen		
repaglinide	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ of ↓ repaglinide (CYP2C8 inductie, CYP2C8- en OATP1B-remming)	Letermovir kan de concentraties repaglinide in het plasma verhogen of verlagen. (Het netto-effect is onbekend). Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine , stijgen de plasmaconcentraties van repaglinide naar verwachting meer als gevolg van de additionele OATP1B-remming door ciclosporine. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen [#] .

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
glyburide	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ glyburide (OATP1B1/3-remming, CYP3A-remming, CYP2C9-inductie)	Letermovir kan de concentraties glyburide in het plasma verhogen. Frequente controle van de glucoseconcentraties wordt aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine , raadpleeg dan ook de productinformatie van glyburide voor specifieke doseringsaanbevelingen.
Anti-epileptica (zie ook algemene tekst)		
carbamazepine, fenobarbital	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Carbamazepine of fenobarbital kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en carbamazepine of fenobarbital wordt niet aanbevolen.
fenytoïne	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie) ↓ fenytoïne (CYP2C9/19-inductie)	Fenytoïne kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Letermovir kan de concentraties fenytoïne in het plasma verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en fenytoïne wordt niet aanbevolen.
Orale anticoagulantia		
warfarine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ warfarine (CYP2C9-inductie)	Letermovir kan de concentraties warfarine in het plasma verlagen. Er dient een frequente controle van de internationale genormaliseerde ratio (INR-waarde) plaats te vinden wanneer warfarine gelijktijdig met PREVYMIS wordt toegediend [#] . Controle wordt aanbevolen in de eerste 2 weken na starten of stopzetten van letermovir, maar ook na verandering van de toedieningsweg van letermovir of immunosuppressivum.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
dabigatran	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ dabigatran (intestinale P-gp-inductie)	Letermovir kan de concentraties dabigatran in het plasma verlagen en kan de werkzaamheid van dabigatran verlagen. Gelijktijdig gebruik van dabigatran moet vermeden worden vanwege het risico op verlaagde werkzaamheid van dabigatran. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine , is het gebruik van dabigatran gecontra-indiceerd.
Sedativa		
midazolam (enkelvoudige dosis van 1 mg IV)/ letermovir (eenmaal daags 240 mg PO) midazolam (enkelvoudige dosis van 2 mg PO)/ letermovir (eenmaal daags 240 mg PO)	↑ midazolam IV: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) PO: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (CYP3A-remming)	Nauwlettende klinische controle op ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie dient plaats te vinden tijdens gelijktijdige toediening van PREVYMIS met midazolam. Dosisaanpassing van midazolam dient overwogen te worden [#] . De stijging in de plasmaconcentratie van midazolam kan groter zijn indien oraal midazolam wordt toegediend met letermovir op de klinische dosering dan met de dosis in het onderzoek.
Opioïdagonisten		
Voorbeelden: alfentanil, fentanyl	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ CYP3A-gemetaboliseerde opioïden (CYP3A-remming)	Bij gelijktijdige toediening wordt frequente controle aanbevolen op bijwerkingen die verband houden met deze geneesmiddelen. Dosisaanpassing van CYP3A-gemetaboliseerde opioïden kan nodig zijn [#] (zie rubriek 4.4). Controle wordt ook aanbevolen als de toedieningsweg wordt veranderd. Als PREVYMIS gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine , kan de omvang van de stijging in de plasmaconcentraties van CPY3A-gemetaboliseerde opioïden groter zijn. Nauwgezette klinische controle op respiratoire depressie en/of verlengde sedatie dient plaats te vinden tijdens gelijktijdige toediening van PREVYMIS in combinatie met ciclosporine en alfentanil of fentanyl. Raadpleeg de desbetreffende productinformatie (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie[†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Antiarritmica		
amiodaron	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ amiodaron (hoofdzakelijk CYP3A-remming en CYP2C8-remming of -inductie)	Letermovir kan de concentraties amiodaron in het plasma verhogen. Frequente controle op bijwerkingen gerelateerd aan amiodaron wordt aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening. Controle van de concentraties van amiodaron dient regelmatig plaats te vinden wanneer amiodaron gelijktijdig wordt toegediend met PREVYMIS [#] .
kinidine	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↑ kinidine (CYP3A-remming)	Letermovir kan de concentraties kinidine in het plasma verhogen. Nauwlettende klinische controle dient plaats te vinden tijdens toediening van PREVYMIS met kinidine. Raadpleeg de desbetreffende productinformatie [#] .
Cardiovasculaire geneesmiddelen		
digoxine [‡] (enkelvoudige dosis van 0,5 mg)/letermovir (tweemaal daags 240 mg)	↔ digoxine AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) P-gp-inductie	Geen dosisaanpassing vereist.
Protonpompremmers		
omeprazol	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ omeprazol (inductie van CYP2C19) Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir	Letermovir kan de plasmaconcentraties van CYP2C19-substraten verlagen. Klinische controle en dosisaanpassing kunnen nodig zijn.
pantoprazol	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ pantoprazol (waarschijnlijk als gevolg van inductie van CYP2C19) Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↔ letermovir	Letermovir kan de plasmaconcentraties van CYP2C19-substraten verlagen. Klinische controle en dosisaanpassing kunnen nodig zijn.

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Effect op concentratie [†] Gemiddelde ratio (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} (waarschijnlijk werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met PREVYMIS
Alertheidsbevorderende middelen		
modafinil	Interactie niet onderzocht. Verwacht: ↓ letermovir (P-gp/UGT-inductie)	Modafinil kan de plasmaconcentraties van letermovir verlagen. Gelijktijdige toediening van PREVYMIS en modafinil wordt niet aanbevolen.
<p>*Deze tabel is niet allesomvattend. [†] ↓ = verlaging, ↑ = verhoging ↔ = geen klinisch relevante verandering. [‡] Eenrichtingsinteractieonderzoek ter beoordeling van het effect van letermovir op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. [§] Deze gegevens zijn het effect van rifampicine op letermovir 24 uur na de laatste dosis rifampicine. [#]Zie de desbetreffende productinformatie.</p>		

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van letermovir bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

PREVYMIS wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of letermovir in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat letermovir in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met PREVYMIS moet worden gestaakt of niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten waargenomen op de vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten. Onomkeerbare testistoxiciteit en vermindering van de vruchtbaarheid is waargenomen bij mannelijke ratten, maar niet bij mannelijke muizen of mannelijke apen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

PREVYMIS kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en vertigo zijn gemeld bij sommige patiënten tijdens behandeling met PREVYMIS, wat invloed kan hebben op de rijvaardigheid en het vermogen van de patiënt om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van de veiligheid van PREVYMIS was gebaseerd op een klinisch fase 3-onderzoek (P001) bij HSCT-ontvangers die PREVYMIS of placebo kregen tot en met week 14 na transplantatie en werden gevolgd op veiligheid tot en met week 24 na transplantatie (zie rubriek 5.1).

De meest gemelde bijwerkingen die bij ten minste 1 % van de proefpersonen in de PREVYMIS-groep en met een hogere frequentie dan in de placebogroep voorkwamen, waren: misselijkheid (7,2 %), diarree (2,4 %) en braken (1,9 %).

De meest gemelde bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling met PREVYMIS leidden, waren misselijkheid (1,6 %), braken (0,8 %) en buikpijn (0,5 %).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die in klinische onderzoeken PREVYMIS kregen. De bijwerkingen zijn hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld met PREVYMIS

Frequentie	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Soms	verminderde eetlust
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Soms	dysgeusie, hoofdpijn
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Soms	vertigo
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	misselijkheid, diarree, braken
Soms	abdominale pijn
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Soms	alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i>	
Soms	spierspasmen
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms	bloedcreatinine verhoogd
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Soms	vermoeidheid, oedeem perifeer

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met een overdosis bij de mens met PREVYMIS. Tijdens klinische fase 1-onderzoeken kregen 86 gezonde proefpersonen gedurende maximaal 14 dagen doses PREVYMIS die varieerden van 720 mg/dag tot 1440 mg/dag. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met dat van de klinische dosis van 480 mg/dag. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar tegen overdosering met PREVYMIS. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op bijwerkingen en een gepaste symptomatische behandeling in te stellen.

Het is onbekend of dialyse zal resulteren in significante verwijdering van PREVYMIS uit de systemische circulatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AX18

Werkingsmechanisme

Letermovir remt het CMV-DNA-terminasecomplex dat nodig is voor het knippen en verpakken van DNA voor nieuwe virusdeeltjes. Letermovir tast de vorming van genomen met de juiste eenheidslengte aan en interfereert met de rijping van virionen.

Antivirale activiteit

De mediane EC₅₀-waarde van letermovir tegen een collectie van klinische CMV-isolaten in een infectiecelkweekmodel was 2,1 nM (spreiding = 0,7 nM tot 6,1 nM, n = 74).

Virale resistentie

In celkweek

De CMV-genen UL56 en UL89 coderen subeenheden van CMV-DNA-terminase. In celkweeken werden CMV-mutanten met verminderde gevoeligheid voor letermovir bevestigd. De mutaties zijn toe te wijzen aan UL56 en doen zich voor in aminozuurresiduen tussen 231 en 369 (V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325W, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). De EC₅₀-waarden voor deze mutaties zijn 13 tot 8262 keer hoger dan die voor het wild-type referentievirus. Er zijn geen bekende letermovir-resistentiemutaties toe te wijzen aan UL89.

In klinische studies

In een fase 2b-onderzoek ter beoordeling van doses letermovir van 60, 120 of 240 mg/dag of placebo gedurende maximaal 84 dagen bij 131 HSCT-ontvangers, werd bij 12 met letermovir behandelde proefpersonen bij wie profylaxe faalde en van wie de monsters beschikbaar waren voor analyse een DNA-sequentieanalyse van een selectief gebied van UL56 (aminozuren 231 tot en met 369) uitgevoerd. Eén proefpersoon (die 60 mg/dag kreeg) had een letermovirresistente genotypische variant (GV) (V236M).

In een fase 3-onderzoek (P001) werd er een DNA-sequentieanalyse van de volledig coderende gebieden van UL56 en UL89 uitgevoerd op monsters die waren verkregen van 22 met letermovir behandelde proefpersonen in de FAS-populatie bij wie de profylaxe niet werkzaam was gebleken en van wie de monsters beschikbaar waren voor analyse. Eén proefpersoon had een letermovirresistente GV (V236M).

Kruisresistentie

Kruisresistentie met geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme is niet waarschijnlijk. Letermovir is volledig werkzaam tegen virussen met substituties die resistentie veroorzaken tegen CMV-DNA-polymeraseremmers (ganciclovir, cidofovir en foscarnet). Deze DNA-polymeraseremmers zijn volledig werkzaam tegen virussen met substituties die letermovirresistentie veroorzaken.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van letermovir bij IV toegediende doses tot 960 mg op het QTc-interval werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, met placebo en werkzaam middel gecontroleerde (moxifloxacin 400 mg oraal) cross-over QT-studie in 4-perioden met enkelvoudige dosis bij 38 gezonde proefpersonen. Letermovir verlengt het QTc-interval na de IV dosis van 960 mg niet in klinisch relevante mate, met

plasmaconcentraties die ongeveer het 2-voudige bedragen van de concentraties bij de IV dosis van 480 mg.

Klinische effectiviteit en veiligheid

Volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie

Ter evaluatie van letermovirprofylaxe als een preventieve strategie voor CMV-infectie of -ziekte, werd de werkzaamheid van letermovir beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (P001) bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene HSCT. Proefpersonen werden gerandomiseerd (2:1) en kregen ofwel letermovir in een dosis van 480 mg eenmaal daags of een aangepaste dosis van 240 mg bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine, ofwel placebo. De randomisatie werd gestratificeerd naar onderzoekslocatie en risico (hoog vs. laag) op CMV-reactivatie op het moment van toetreding tot het onderzoek. Er werd met letermovir begonnen na de HSCT (dag 0-28 na transplantatie) en de behandeling werd voortgezet tot en met week 14 na transplantatie. Letermovir werd ofwel oraal ofwel intraveneus toegediend; de dosis letermovir was gelijk, ongeacht de wijze van toediening. Proefpersonen werden tot en met week 24 na transplantatie gemonitord op het primaire werkzaamheidseindpunt waarna een verlengde follow-up plaatsvond tot en met week 48 na transplantatie.

Proefpersonen kregen wekelijks CMV-DNA-controle tot week 14 na transplantatie en vervolgens tweewekelijks tot week 24 na transplantatie, met initiatie van standaardzorg preëemptieve CMV-therapie indien CMV-DNA-emie als klinisch significant werd beschouwd. Proefpersonen kregen een verlengde follow-up tot en met week 48 na de transplantatie.

Van de 565 behandelde proefpersonen kregen er 373 letermovir (waaronder 99 proefpersonen die ten minste één IV dosis kregen) en kregen er 192 placebo (waaronder 48 proefpersonen die ten minste één IV dosis kregen). De mediane tijd tot de start van de behandeling met letermovir was 9 dagen na transplantatie. Bij 37 % van de proefpersonen was sprake van engraftment bij aanvang van de behandeling. De mediane leeftijd was 54 jaar (spreiding: 18 tot 78 jaar), 56 (15,0 %) proefpersonen waren 65 jaar of ouder; 58 % was man; 82 % was blank, 10 % was Aziatisch, 2 % was zwart of Afrikaans en 7 % was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Bij aanvang kreeg 50 % van de proefpersonen een myeloablatieve behandeling, 52 % kreeg ciclosporine en 42 % kreeg tacrolimus. De meest voorkomende hoofdredenen voor transplantatie waren acute myeloïde leukemie (38 %), myeloblastisch syndroom (15 %) en lymfoom (13 %). Twaalf procent (12 %) van de proefpersonen was bij aanvang CMV-DNA-positief.

Bij aanvang liep 31 % van de proefpersonen een hoog risico op reactivatie, vastgesteld op basis van een of meer van de volgende criteria: humaan leukocytenantigeen (HLA)-gerelateerde donor (broer/zus) met ten minste één mismatch op een van de volgende drie HLA-loci: HLA-A, -B of -DR, haploïdentieke donor; niet-verwante donor met ten minste één mismatch op een van de volgende vier HLA-loci: HLA-A, -B, -C en -DRB1; gebruik van bloed uit de navelstreng als bron van stamcellen; gebruik van *ex vivo* T-cel-gedepleteerde transplantaten; graad 2 of hoger graft-versus-hostziekte (GvHD), waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden nodig was.

Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire werkzaamheidseindpunt van klinisch significante CMV-infectie in P001 was gedefinieerd als de incidentie van CMV-DNA-emie waarvoor anti-CMV preëemptieve therapie (PET) nodig was of het optreden van CMV-eindorgaanziekte. De Non-Completer = Failure (NC = F) -methode werd gebruikt, wat inhield dat proefpersonen die zich voor week 24 na transplantatie uit het onderzoek terugtrokken of bij wie in week 24 na transplantatie een resultaat ontbrak, geregistreerd werden als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

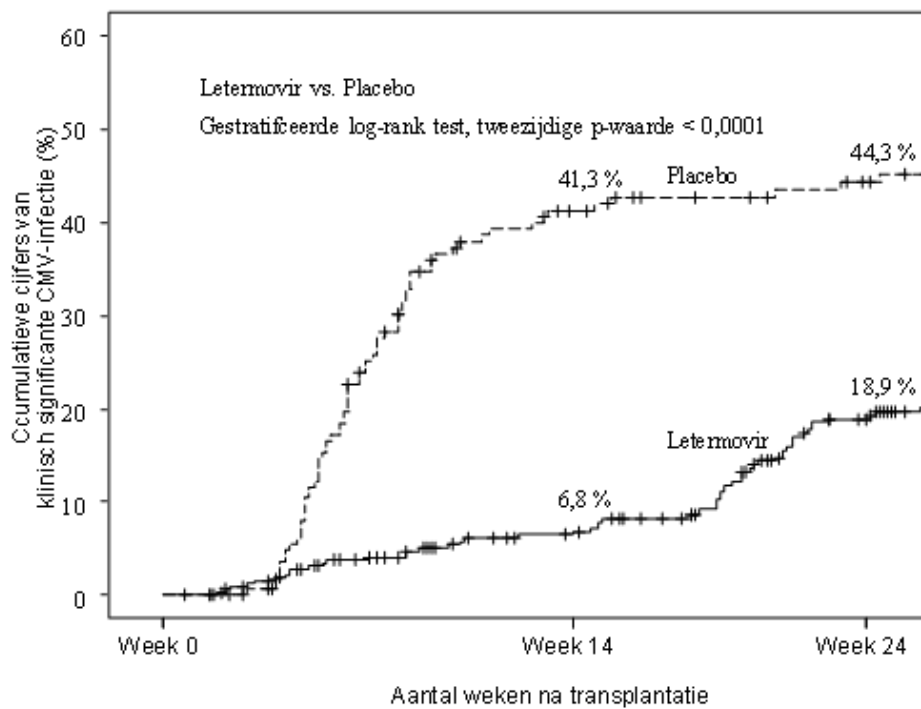
Letermovir bleek in de analyse van het primaire eindpunt werkzamer te zijn dan placebo, zoals te zien is in Tabel 3. Het geschatte behandelingsverschil van -23,5 % was statistisch significant (eenzijdige p-waarde < 0,0001).

Tabel 3: P001: werkzaamheidsresultaten bij HSCT-ontvangers (NC = F-methode, FAS-populatie)

Parameter	Letermovir (n = 325) n (%)	Placebo (n = 170) n (%)
Primair werkzaamheidseindpunt (Aantal proefpersonen bij wie de profylaxe faalde in week 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Redenen voor falen†		
Klinisch significante CMV-infectie	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-DNA-emie waarvoor anti-CMV PET nodig was	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-eindorgaanziekte	5 (1,5)	3 (1,8)
Teruggetrokken uit het onderzoek	56 (17,2)	27 (15,9)
Ontbrekend resultaat	9 (2,8)	5 (2,9)
Stratum-aangepast behandelingsverschil (letermovir-placebo)§		
Verschil (95 %BI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-waarde	< 0,0001	
<p>† De categorieën van het falen van de behandeling sluiten elkaar wederzijds uit en zijn gebaseerd op de hiërarchie van categorieën in de vermelde volgorde.</p> <p>§ 95 % BI en p-waarde voor de behandelingsverschillen in responspercentage werden berekend met behulp van de voor stratum gecorrigeerde methode van Mantel-Haenszel waarbij het verschil werd gewogen door middel van het harmonische gemiddelde van de steekproefgrootte per arm voor elk stratum (hoog of laag risico). Er werd een eenzijdige p-waarde van $\leq 0,0249$ gebruikt om de statistische significantie te bepalen.</p> <p>FAS = Full analysis set; FAS omvat alle gerandomiseerde proefpersonen die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen. Proefpersonen met detecteerbaar CMV-DNA bij aanvang maken geen onderdeel uit van de FAS. Manier waarop met ontbrekende waarden werd omgegaan: Non-Completer = Failure (NC = F)-methode. Met de NC = F-methode werd behandelingsfalen gedefinieerd als alle proefpersonen met een klinisch significante CMV-infectie of die zich voortijdig terugtrokken uit het onderzoek of in de periode tot en met het bezoek van week 24 na transplantatie een ontbrekend resultaat hadden.</p> <p>N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep.</p> <p>n (%) = Aantal (percentage) proefpersonen in elke subcategorie.</p> <p>Opmerking: het aantal proefpersonen met detecteerbaar CMV-viraal-DNA op dag 1 dat een klinisch significante CMV-infectie kreeg in de letermovirgroep was 64,6 % (31/48) vergeleken met 90,9 % (20/22) in de placebogroep tot en met week 24 na transplantatie. Het geschatte verschil (95 %BI voor het verschil) bedroeg -26,1 % (-45,9 %, -6,3 %), met een nominaal eenzijdige p-waarde van < 0,0048.</p>		

Factoren die in verband werden gebracht met CMV-DNA-emie na week 14 na transplantatie bij met letermovir behandelde proefpersonen waren een hoog risico voor CMV-reactivatie bij aanvang, GvHD, het gebruik van corticosteroïden en CMV-negatieve donorsero-status.

Afbeelding 1: P001: Kaplan-Meier-curve van tijd tot initiatie van anti-CMV PET of aanvang van CMV-eindorgaanziekte tot en met week 24 na transplantatie bij HSCT-ontvangers (FAS-populatie)

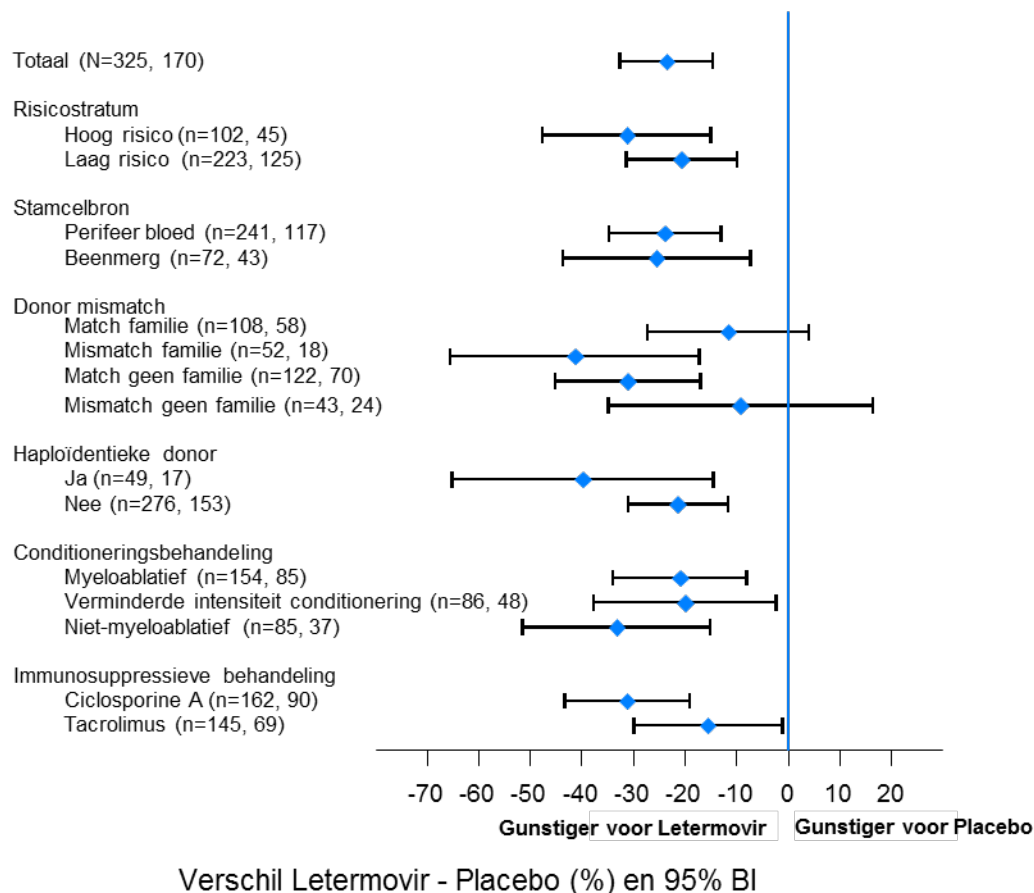


Aantal proefpersonen dat risico loopt		
— Letemovir	325	212
-- Placebo	170	70

Er waren geen verschillen in de incidentie van of de tijd tot engraftment tussen de PREVYMIS- en de placebogroep.

De werkzaamheid viel in alle subgroepen consistent gunstiger uit voor letermovir, met inbegrip van laag en hoog risico voor CMV-reactivatie, conditioneringsbehandelingen en gelijktijdig toegediende immunosuppressieve behandelingen (zie Afbeelding 2).

Afbeelding 2: P001: forest plot van het percentage proefpersonen met initiatie van anti-CMV PET of met CMV-eindorgaanziekte tot en met week 24 na transplantatie per geselecteerde subgroep (NC = F methode, FAS-populatie)



NC = F, Non-Completer = Failure. Met de NC = F-methode werden proefpersonen die zich vóór week 24 na transplantatie uit het onderzoek terugtrokken of bij wie in week 24 na transplantatie een resultaat ontbrak, geregistreerd als patiënten bij wie de behandeling had gefaald.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met PREVYMIS in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten voor profylaxe van cytomegalovirus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van letermovir is beschreven na orale en intraveneuze toediening bij gezonde proefpersonen en HSCT-ontvangers. De blootstelling aan letermovir steeg op een meer dan dosisproportionale wijze bij zowel orale als intraveneuze toediening. Het mechanisme is vermoedelijk saturatie/auto-inhibitie van OATP1B1/3.

Bij gezonde proefpersonen bedroegen de geometrisch gemiddelde *steady-state* AUC- en C_{max}-waarden respectievelijk 71.500 ng•u/ml en 13.000 ng/ml bij oraal eenmaal daags 480 mg letermovir.

Letermovir bereikte de *steady-state* in 9 tot 10 dagen met een accumulatie ratio van 1,2 voor AUC en 1,0 voor C_{max}.

Bij HSCT-ontvangers werd de AUC van letermovir geschat met behulp van populatie-farmacokinetische analyses van fase 3-gegevens (zie Tabel 4). Verschillen in blootstelling tussen behandelregimes zijn niet klinisch relevant; de werkzaamheid was consistent bij alle blootstellingen die werden waargenomen in P001.

Tabel 4: Letermovir AUC-waarden (ng•u/ml) bij HSCT-ontvangers

Behandelregime	Mediaan (90 % voorspellingsinterval)*
480 mg oraal, geen ciclosporine	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg IV, geen ciclosporine	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg oraal, met ciclosporine	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg IV, met ciclosporine	70.300 (46.200, 106.000)
* Populatie post-hoc-voorspellingen uit de populatie PK-analyse met gebruik van fase 3-gegevens	

Absorptie

Letermovir werd snel geabsorbeerd met een mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) van 1,5 tot 3,0 uur, waarna de plasmaconcentratie op bifasische wijze daalde. Bij HSCT-ontvangers werd de biologische beschikbaarheid van letermovir geschat op ongeveer 35 % bij oraal eenmaal daags 480 mg letermovir, toegediend zonder ciclosporine. De interindividuele variabiliteit voor biologische beschikbaarheid werd geschat op ongeveer 37 %.

Effect van ciclosporine

Bij HSCT-ontvangers verhoogde de gelijktijdige toediening van ciclosporine de plasmaconcentraties van letermovir als gevolg van remming van OATP1B. De biologische beschikbaarheid van letermovir werd geschat op ongeveer 85 % bij oraal eenmaal daags 240 mg letermovir, gelijktijdig toegediend met ciclosporine bij patiënten.

Als letermovir gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is de aanbevolen dosering letermovir eenmaal daags 240 mg (zie rubriek 4.2).

Effect van voedsel

Bij gezonde proefpersonen had orale toediening van een enkele dosis letermovir van 480 mg met een gebruikelijke vet- en calorierijke maaltijd geen effect op de totale blootstelling (AUC) en dit resulteerde in een toename van ongeveer 30 % in de maximale concentraties (C_{max}) van letermovir. Letermovir mag oraal met of zonder voedsel worden toegediend, zoals is gedaan in de klinische onderzoeken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses wordt het gemiddelde *steady-state* distributievolume na intraveneuze toediening bij HSCT-ontvangers geschat op 45,5 l.

Letermovir wordt *in vitro* in hoge mate gebonden (98,2 %) aan menselijke plasmaproteïnen, onafhankelijk van het geëvalueerde concentratiebereik (3 tot 100 mg/l). Bij lagere concentraties werd enige saturatie waargenomen. De bloed/plasma-verdelingscoëfficiënt van letermovir is 0,56 en is onafhankelijk van het *in vitro* geëvalueerde concentratiebereik (0,1 tot 10 mg/l).

Uit preklinische distributieonderzoeken blijkt dat letermovir naar de organen en weefsels wordt gedistribueerd, waarbij de hoogste concentraties werden waargenomen in het spijsverteringskanaal, de galwegen en de lever, en de laagste concentraties in de hersenen.

Biotransformatie

Het grootste deel van de aan letermovir gerelateerde componenten in het plasma bestaat uit onveranderde moederverbinding (96,6 %). Er worden geen grote metabolieten in het plasma

gedetecteerd. Letermovir wordt deels geëlimineerd door door UGT1A1/1A3 gemedieerde glucuronidatie.

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd van letermovir is ongeveer 12 uur bij een dosis van 480 mg letermovir IV bij gezonde proefpersonen. De belangrijkste eliminatieroutes van letermovir zijn zowel uitscheiding via de gal als directe glucuronidatie. Bij het proces zijn de hepatische opnametransporters OATP1B1/3 betrokken, gevolgd door UGT1A1/3 gekatalyseerde glucuronidatie.

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses wordt de schijnbare *steady-state* klaring (CL) van letermovir na intraveneuze toediening van 480 mg bij HSCT-ontvangers geschat op 4,84 l/u. De interindividuele variabiliteit voor CL wordt geschat op 24,6 %.

Uitscheiding

Na orale toediening van radioactief gelabeld letermovir, werd 93,3 % van de radioactiviteit teruggevonden in de feces. Het grootste deel van letermovir werd via de gal uitgescheiden als onveranderde moederverbinding met een kleine hoeveelheid (6 % van de dosis) als een acyl-glucuronide metaboliet in de feces. Het acyl-glucuronide is instabiel in faeces. De uitscheiding van letermovir via de urine was verwaarloosbaar (< 2 % van de dosis).

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De AUC van ongebonden letermovir was respectievelijk ongeveer 81 % en 4 keer hoger bij proefpersonen met een matige (Child-Pugh-klasse B [CP-B], score van 7-9) en ernstige (Child-Pugh-klasse C [CP-C], score van 10-15) leverfunctiestoornis, in vergelijking met gezonde proefpersonen. De veranderingen in de blootstelling aan letermovir bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis zijn niet klinisch relevant.

Duidelijke verhogingen in de ongebonden blootstelling aan letermovir worden verwacht bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis in combinatie met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De AUC van ongebonden letermovir was respectievelijk ongeveer 115 en 81 % hoger bij proefpersonen met respectievelijk een matige (eGFR van 31,0 tot 56,8 ml/min/1,73m²) en ernstige (eGFR van 11,9 tot 28,1 ml/min/1,73m²) nierfunctiestoornis, in vergelijking met gezonde proefpersonen. De veranderingen in de blootstelling aan letermovir als gevolg van een matige of ernstige nierfunctiestoornis worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen onderzoek gedaan naar proefpersonen met terminale nierziekte.

Gewicht

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses wordt de AUC van letermovir bij proefpersonen met een gewicht van 80-100 kg 18,7 % lager geschat dan bij proefpersonen met een gewicht van 67 kg. Dit verschil is niet klinisch relevant.

Ras

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses wordt de AUC van letermovir bij Aziatische proefpersonen 33,2 % hoger geschat dan bij blanke proefpersonen. Deze verandering is niet klinisch relevant.

Geslacht

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses is er tussen mannen en vrouwen geen verschil in de farmacokinetiek van letermovir.

Ouderen

Op basis van populatie-farmacokinetische analyses heeft leeftijd geen effect op de farmacokinetiek van letermovir. Er is geen dosisaanpassing vereist op basis van leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Onomkeerbare testiculaire toxiciteit werd alleen opgemerkt bij ratten bij systemische blootstellingen (AUC) van ≥ 3 keer de blootstellingen bij mensen bij de aanbevolen dosering bij de mens (RHD). Deze toxiciteit werd gekenmerkt door degeneratie van de seminifereuze tubuli, oligospermie en celresten in de bijballen, waarbij de testikels en de bijballen in gewicht waren afgenomen. Er was geen testiculaire toxiciteit bij ratten bij blootstellingen (AUC) die gelijk waren aan de blootstellingen bij mensen bij de RHD. Er werd geen testiculaire toxiciteit waargenomen bij muizen en apen bij de hoogst geteste doses met blootstellingen tot respectievelijk 4 en 2 keer de blootstellingen bij mensen bij de RHD. De relevantie voor mensen is onbekend.

Het is bekend dat hydroxypropylbetadex bij ratten vacuolisatie in de nieren kan veroorzaken wanneer het intraveneus wordt toegediend in doses hoger dan 50 mg/kg/dag. Vacuolisatie werd waargenomen in de nieren van ratten die intraveneus letermovir met 1500 mg/kg/dag van de hulpstof van cyclodextrine hydroxypropylbetadex toegediend hadden gekregen.

Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniteitstudies uitgevoerd met letermovir.

Mutagenese

Letermovir was niet genotoxisch in een reeks *in-vitro*- of *in-vivo*-testen, waaronder microbiële mutagenesetesten, testen op chromosoomafwijkingen in ovariumcellen van de Chinese hamster en een *in-vivo*-micronucleusonderzoek bij muizen.

Reproductie

Vruchtbaarheid

In de onderzoeken naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werden geen effecten van letermovir op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen. Bij mannelijke ratten werden bij systemische blootstellingen van ≥ 3 keer de AUC bij mensen bij de RHD een verminderde spermaconcentratie, verminderde spermamotiliteit en een verminderde vruchtbaarheid waargenomen (zie Algemene toxiciteit).

Bij apen die letermovir kregen toegediend, werd er op basis van een histopathologische beoordeling, meting van de grootte van de testikels, een hormoonanalyse in bloed (follikelstimulerend hormoon, inhibine B en testosteron) en een beoordeling van het sperma (aantal spermacellen, motiliteit en morfologie), geen bewijs gevonden van testiculaire toxiciteit bij systemische blootstellingen van ongeveer 2 keer de AUC bij mensen bij de RHD.

Ontwikkeling

Bij ratten werd maternale toxiciteit (met inbegrip van een afname van de gewichtstoename) waargenomen bij 250 mg/kg/dag (ongeveer 11 keer de AUC bij de RHD); bij de jongen werden een lager foetaal gewicht met vertraagde ossificatie, licht oedemateuze foetussen en een verhoogde incidentie van kortere navelstrengen en van variaties en misvormingen in de wervels, de ribben en het bekken waargenomen. Er werden geen maternale of ontwikkelingseffecten waargenomen bij een dosis van 50 mg/kg/dag (ongeveer 2,5 keer de AUC bij de RHD).

Bij konijnen werd maternale toxiciteit waargenomen (waaronder mortaliteit en abortussen) bij 225 mg/kg/dag (ongeveer 2 keer de AUC bij de RHD); bij de jongen werd een verhoogde incidentie van misvormingen en variaties in de wervels en ribben waargenomen.

In het pre- en post-natale ontwikkelingsonderzoek werd letermovir oraal toegediend aan zwangere ratten. Er werd tot de hoogst geteste blootstelling (2 keer de AUC bij de RHD) geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumcroscarmellose (E468)

Povidon (E1201)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Lactosemonohydraat

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Glyceroltriacetaat (E1518)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (alleen voor de tabletten van 480 mg) (E172)

Carnaubawas (E903)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

240 mg filmomhulde tabletten

Polyamide/aluminium/pvc-aluminium blisterverpakking. Elk doosje bevat vier (4) kartonnen kaarten met elk een doordrukstrip met 7 tabletten voor in totaal 28 tabletten.

480 mg filmomhulde tabletten

Polyamide/aluminium/pvc-aluminium blisterverpakking. Elk doosje bevat vier (4) kartonnen kaarten met elk een doordrukstrip met 7 tabletten voor in totaal 28 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1245/001

EU/1/17/1245/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 augustus 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.