

Material exclusivo para cuerpo Médico

Continuar

1. INDICACIONES Y USO

PREVYMIS® (letermovir) está indicado para la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

PREVYMIS Tabletas

- Administrar con o sin alimentos.
- Deglutir las tabletas enteras. No dividir, triturar ni masticar.

Dosis Omitida

Instruir a los pacientes que si omiten alguna dosis de PREVYMIS, deben tomarla tan pronto como se acuerden. Si no lo recuerdan hasta que es hora de la siguiente dosis, indicarles que omitan la dosis que no tomaron y vuelvan al esquema regular. Instruir a los pacientes que no dupliquen su siguiente dosis ni tomen más de la dosis prescrita.

2.2 Dosis Recomendada en Adultos

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

Se debe comenzar con PREVYMIS después del TCMH. Se puede iniciar con PREVYMIS el día del trasplante y a más tardar 28 días después del mismo. Se puede iniciar con PREVYMIS antes o después del injerto. Continuar con PREVYMIS durante 100 días después del trasplante.

2.3 Ajuste de Dosis en Adultos

Si se administra PREVYMIS de manera conjunta con ciclosporina, se debe disminuir la dosis de PREVYMIS a 240 mg, una vez al día [ver la Tabla 1 en 5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 5.3 Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potenciales].

- Si se inicia tratamiento con ciclosporina después de comenzar con PREVYMIS, se debe disminuir la dosis siguiente de PREVYMIS a 240 mg una vez al día.
- Si se suspende el tratamiento con ciclosporina después de comenzar con PREVYMIS, se debe aumentar la siguiente dosis de PREVYMIS a 480 mg una vez al día.
- Si se interrumpe de manera temporal la dosificación de ciclosporina debido a altos niveles de ciclosporina, no es necesario ajustar la dosis de PREVYMIS.

2.4 Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de PREVYMIS en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

2.5 Pacientes Geriátricos

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de PREVYMIS con base en la edad [ver 6 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.5 Uso Geriátrico].

2.6 Insuficiencia Renal

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de PREVYMIS en insuficiencia renal [ver 2 *DOSIS Y ADMINISTRACIÓN*, 2.7 *Insuficiencia Hepática* y 6 *USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS*, 6.6 *Insuficiencia Renal*].

2.7 Insuficiencia Hepática

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de PREVYMIS en insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda PREVYMIS para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

No se recomienda PREVYMIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o grave [ver 6 *USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS*, 6.7 *Insuficiencia Hepática*].

3. CONTRAINDICACIONES

PREVYMIS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

Pimozida

La administración concomitante de PREVYMIS puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* [ver 4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*, 4.1 *Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas*, y 5 *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*, 5.2 *Efectos de PREVYMIS sobre otros Fármacos*].

Alcaloides del ergot

La administración concomitante de PREVYMIS puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo [ver 4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*, 4.1 *Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas*, y 5 *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*, 5.2 *Efectos de PREVYMIS sobre otros Fármacos*].

Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina

La administración concomitante de PREVYMIS en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rabdomiólisis [ver 4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*, 4.1 *Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas*, y 5 *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*, 5.2 *Efectos de PREVYMIS sobre Otros Fármacos*].

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

4.1 Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de PREVYMIS y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden provocar:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de PREVYMIS.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Consultar en la Tabla 1 los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, incluyendo recomendaciones de dosificación [ver 3 *CONTRAINDICACIONES* y 5 *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*, 5.2 *Efectos de PREVYMIS sobre Otros Fármacos* y 5.3 *Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potenciales*].

Se debe tener precaución cuando se utiliza PREVYMIS con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente. [Ver la Tabla 1 y 5 *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*, 5.2 *Efectos de PREVYMIS sobre Otros Fármacos* y 5.3 *Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potenciales*.]

5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

5.1 Efectos de Otros Fármacos sobre PREVYMIS

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y de la glucoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés, P glycoprotein-) y las enzimas UDP-glucuronosiltransferasa 1A1/3 (UGT1A1/3). La administración conjunta de PREVYMIS con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si PREVYMIS se administra en conjunto con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de PREVYMIS es de 240 mg una vez al día [ver 2 *DOSIS Y ADMINISTRACIÓN*, 2.3 *Ajuste de la Dosis en Adultos*].

No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS con inductores fuertes y moderados de transportadores (p.ej., P-gp) y/o enzimas (p.ej., UGTs) debido a la posibilidad de una disminución de las concentraciones plasmáticas de letermovir (ver la Tabla 1).

La administración concomitante de rifampicina dió lugar a un incremento inicial de las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a inhibición de OATP1B1/3) que no es clínicamente relevante, seguida de una disminución clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la administración conjunta continuada con rifampicina [ver Tabla 5 en 10 *FARMACOLOGÍA CLÍNICA*, 10.5 *Estudios de Interacciones Farmacológicas*].

5.2 Efectos de PREVYMIS sobre Otros Fármacos

La co-administración de PREVYMIS con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de PREVYMIS con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente [ver 3 *CONTRAINDICACIONES*, y 4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*, 4.1 *Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas*] y la Tabla 1.

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de PREVMIS con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente (ver la Tabla 1).

5.3 Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potenciales

Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con PREVMIS, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con PREVMIS finalice.

Cuando PREVMIS se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando PREVMIS se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con PREVMIS solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con PREVMIS o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con PREVMIS [ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas].

Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas*

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración [†]	Comentario Clínico
Anti-arritmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de PREVMIS con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
Antibióticos		
naftilina	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVMIS y naftilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVMIS con naftilina.
Anticoagulantes		
warfarina	↓ de las concentraciones de warfarina	La administración conjunta de PREVMIS con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de warfarina. Se debe realizar un monitoreo frecuente del INR mientras la warfarina se co-administra con PREVMIS [§] .

Anticonvulsivos		
carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y carbamazepina
fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y fenobarbital.
fenitoína	↓ letermovir ↓ fenitoína	La administración conjunta de PREVYMIS con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. PREVYMIS puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y fenitoína
Agentes Antidiabéticos		
Gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de PREVYMIS puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa [§] .
Antifúngicos		
voriconazol [‡]	↓ voriconazol	La co-administración de PREVYMIS con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha buscando una reducción en la eficacia de voriconazol [§] .
Antimicobacterianos		
rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y rifabutina.
rifampicina [‡]	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y rifampicina.
Antipsicóticos		
tioridacina	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con tioridacina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y tioridacina.
Antagonistas de Endotelina		
bosentan	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con bosentan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y bosentan.
Productos Herbolarios		

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y hierba de San Juan
Medicamentos para tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana		
efavirenz	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y efavirenz.
etravirina	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y etravirina.
nevirapina	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y nevirapina.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La co-administración de PREVYMIS con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con PREVYMIS [§] .
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de PREVYMIS y pitavastatina o simvastatina. Cuando PREVYMIS se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina [ver 3 CONTRAINDICACIONES].
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa	PREVYMIS puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con PREVYMIS [§] .
Inmunosupresores		
ciclosporina [‡]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La co-administración de PREVYMIS con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina. Si PREVYMIS se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de PREVYMIS debe reducirse a 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS

		<p><i>Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos</i>].</p> <p>Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar PREVYMIS, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda[§].</p>
sirolimus [‡]	↑ sirolimus	La co-administración de PREVYMIS con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar PREVYMIS, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda [§] .
tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de PREVYMIS con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar PREVYMIS, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda [§] .
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de PREVYMIS con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con PREVYMIS [§] .
Agentes promotores de la vigilia		
modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de PREVYMIS con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de PREVYMIS y modafinilo.
Substratos del CYP2C8[¶]		
Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	PREVYMIS puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazona [§] .
Substratos del CYP3A		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam [‡] , quinidina	↑ concentraciones de los substratos del CYP3A	PREVYMIS puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A. Cuando PREVYMIS se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3A [§] .

		Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los sustratos del CYP3A [§] [ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico debido a Interacciones Medicamentosas].
<p>* Esta tabla no es completamente inclusiva. † ↓ =disminución, ↑=incremento ‡ Se han estudiado estas interacciones. § Consultar la información para prescribir correspondiente. ¶ Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.</p>		

5.4 Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con PREVMIS

No hubo una interacción clínicamente relevante cuando PREVMIS se administró en conjunto con itraconazol, un inhibidor de P-gp/BCRP

No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con PREVMIS en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza PREVMIS con estos fármacos.

6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

6.1 Embarazo

No se dispone de información adecuada en humanos para establecer si PREVMIS plantea o no, un riesgo para el desenlace del embarazo. Se observó toxicidad embrio-fetal en ratas y conejos con exposiciones maternas sistémicas del área bajo la curva (AUC) tóxicas, de aproximadamente 11 y 2 veces, respectivamente, el AUC a la dosis humana recomendada (RHD, por las siglas en inglés para *recommended human dose*). En el estudio de desarrollo pre y post-natal en ratas, no se observó ninguna toxicidad sobre el desarrollo hasta la exposición materna sistémica del AUC más alta (aproximadamente 2 veces el AUC a la RHD). Con el propósito de calcular los márgenes de seguridad, el AUC a la RHD se define como el promedio del AUC en receptores de un TCMH a los que se administran 480 mg por vía IV.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y de aborto para la población indicada. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Solamente se debe utilizar PREVMIS en el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

6.2 Lactancia

No se sabe si letermovir está presente en la leche materna humana, si afecta la producción de leche humana o si provoca efectos sobre el bebé que es amamantado.

Cuando se administró a ratas en periodo de lactancia, letermovir estuvo presente en la leche, sin efectos sobre el crecimiento ni el desarrollo en las crías lactantes.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica para la madre de recibir PREVYMIS, así como cualquier efecto adverso potencial de PREVYMIS sobre el bebé lactante o de la condición materna subyacente.

6.3 Fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra. Se observó deterioro de la fertilidad en las ratas macho, pero no en ratones ni en monos macho. La toxicidad testicular en las ratas parece ser específica de la especie, y se desconoce la importancia en los seres humanos. En el estudio Fase 3 en receptores de TCMH, no hubo evidencia de toxicidad testicular relacionada con letermovir [ver 7 REACCIONES ADVERSAS, 7.1 Experiencia de Estudios Clínicos].

6.4 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de PREVYMIS en pacientes menores de 18 años de edad.

6.5 Uso Geriátrico

En el estudio Fase 3 en receptores de TCMH, la seguridad y la eficacia fueron similares entre sujetos más jóvenes y más viejos.

6.6 Insuficiencia Renal

No se requiere de ningún ajuste en la dosis de PREVYMIS con base en insuficiencia renal [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.6 Insuficiencia Renal, 2.7 Insuficiencia Hepática y 6 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.7 Insuficiencia Hepática]. No hay información acerca de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (CrCl menor de 10 mL/min), incluyendo pacientes en diálisis.

6.7 Insuficiencia Hepática

No se requiere de ningún ajuste en la dosis de PREVYMIS con base en la insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda PREVYMIS para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.7 Insuficiencia Hepática].

No se recomienda PREVYMIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o grave [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.7 Insuficiencia Hepática].

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Adultos seropositivos a CMV, Receptores [R+] de un TCMH Alogénico

Se evaluó la seguridad de PREVYMIS en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con PREVYMIS (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de PREVYMIS hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 1\%$ de receptores de TCMH en el Grupo de PREVYMIS y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante

Reacción Adversa	PREVYMIS (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con PREVYMIS.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo discontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con PREVYMIS frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de PREVYMIS fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).

Anormalidades de Laboratorio

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de PREVYMIS y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de PREVYMIS y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B, hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de PREVYMIS y de placebo.

8. SOBREDOSIS

No hay experiencia de sobredosis en humanos con PREVYMIS. Durante los estudios clínicos Fase 1, 86 sujetos sanos recibieron dosis que variaron de 720 mg/día a 1,440 mg/día de PREVYMIS hasta por 14 días. El perfil de reacciones adversas fue similar al de la dosis clínica de 480 mg/día. No hay antídoto específico para la sobredosis con PREVYMIS. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado en busca de reacciones adversas y se instale tratamiento sintomático adecuado.

Se desconoce si la diálisis resultará en la eliminación significativa de PREVYMIS de la circulación sistémica.

9. ESTUDIOS CLÍNICOS

Adultos seropositivos a CMV Receptores [R+] de un Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Para evaluar la profilaxis de PREVMIS como una estrategia preventiva para la infección o la enfermedad por CMV en receptores de trasplante con alto riesgo de reactivación de CMV, se evaluó la eficacia de PREVMIS en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, Fase 3 (P001) en adultos seropositivos a CMV receptores [R+] de un TCMH alogénico. Los sujetos fueron aleatorizados (2:1) para recibir ya fuese PREVMIS a 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 fue estratificada según el sitio de investigación y el nivel de riesgo de reactivación del CMV en el momento del ingreso al estudio. Se inició el fármaco de estudio después del TCMH (Día 0-28 post-trasplante) y se continuó hasta la Semana 14 después del trasplante. El fármaco de estudio fue administrado ya sea por vía oral o IV; la dosis de PREVMIS fue la misma, independientemente de la vía de administración. Los sujetos fueron monitoreados hasta la Semana 24 post-trasplante con respecto al punto final primario de eficacia con un seguimiento continuo hasta la Semana 48 después del trasplante.

Entre los 565 sujetos tratados, 373 sujetos recibieron PREVMIS (incluyendo 99 sujetos que recibieron por lo menos una dosis IV) y 192 recibieron placebo (incluyendo 48 sujetos que recibieron por lo menos una dosis IV). La mediana de tiempo para comenzar el fármaco de estudio fue de 9 días después del trasplante. Treinta y siete por ciento (37%) de los sujetos estaba implantado al inicio del estudio. La mediana de la edad fue de 54 años (rango: 18 a 78 años); 58% fueron varones; 82% eran Blancos; 10% eran Asiáticos; 2% eran Negros o Africanos; y 7% eran Hispanos o Latinos. Al inicio del estudio, 50% de los sujetos recibieron un régimen mieloablativo, 52% estaban recibiendo ciclosporina y 42% estaban recibiendo tacrolimus. Las razones primarias más comunes para el trasplante fueron leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mieloblástico (15%) y linfoma (13%). Doce por ciento (12%) de los sujetos fueron positivos para DNA de CMV a nivel basal.

A nivel basal, 31% de los sujetos estaban en el estrato de riesgo alto, según lo definido por uno o más de los criterios siguientes: Donante (hermano) relacionado con Antígeno de Leucocito Humano (HLA) con al menos una incompatibilidad en uno de los siguientes tres locus de genes HLA: HLA-A, -B o -DR, donador haploideéntico; donador no relacionado con al menos una incompatibilidad en uno de los siguientes cuatro locus de genes HLA: HLA-A, -B, -C y -DRB1; uso de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre; uso de injertos *ex vivo* depletados de linfocitos T; Enfermedad de Injerto contra Huésped de Grado 2 o mayor (GVHD, por *Graft-Versus-Host Disease*), que requiriera de corticosteroides sistémicos. El restante 69% de sujetos no cumplieron con ninguno de estos criterios del estrato de riesgo alto y por lo tanto fueron incluidos en el estrato de riesgo bajo.

Eficacia

Infección por CMV Clínicamente Significativa

El punto final primario de eficacia en el estudio P001 fue la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa hasta la Semana 24 post-trasplante. La infección por CMV clínicamente significativa fue definida como la aparición de ya sea enfermedad de órgano blanco por CMV, o inicio de terapia preventiva anti-CMV (PET, por sus siglas en inglés *pre-emptive therapy*) basada en viremia de CMV documentada (con el uso del ensayo Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan®, el LLoQ es 137 UI/mL, que es aproximadamente 150 copias/mL) y el estado clínico del sujeto. Se utilizó el enfoque de No Completado=Fracaso (NC=F), donde se consideró como fracasos a sujetos que interrumpieron el estudio antes de la Semana 24 después del trasplante o tuvieron un resultado faltante en la Semana 24 post-trasplante.

PREVMIS demostró eficacia superior al placebo en el análisis del punto final primario, tal como se muestra en la Tabla 3. La diferencia de tratamiento estimada de -23.5% fue estadísticamente significativa (valor de p de una cola <0.0001).

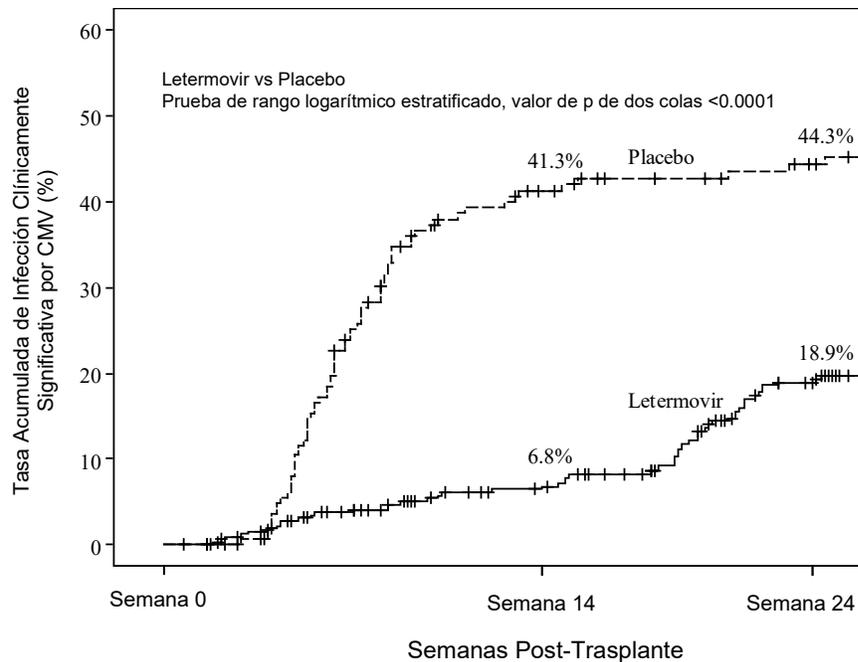
**Tabla 3: Resultados de Eficacia en el Estudio P001 en Receptores de TCMH
(Enfoque NC=F, población FAS)**

Parámetro	PREVMIS (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Punto Final Primario	122 (37.5)	103 (60.6)
(Proporción de sujetos que fracasaron con la profilaxis)		
Motivos del fracaso*		
Infección por CMV clínicamente significativa para la Semana 24 [†]	57 (17.5)	71 (41.8)
Inicio de PET con base en viremia de CMV documentada	52 (16.0)	68 (40.0)
Enfermedad de órgano blanco por CMV	5 (1.5)	3 (1.8)
Interrupción del estudio antes de la Semana 24	56 (17.2)	27 (15.9)
Desenlace faltante en la ventana de la visita de la Semana 24	9 (2.8)	5 (2.9)
Diferencia de tratamiento ajustada según el estrato (PREVMIS-Placebo)[‡]		
Diferencia (IC del 95%)	-23.5 (-32.5, -14.6)	
Valor de p	<0.0001	
<p>* Las categorías de fracaso son mutuamente excluyentes y están basadas en la jerarquía de categorías en el orden listado.</p> <p>[†] La infección por CMV clínicamente significativa fue definida como enfermedad de órgano blanco por CMV o inicio de PET con base en viremia de CMV documentada y en la condición clínica del sujeto.</p> <p>[‡] Se calcularon los IC del 95% y el valor de p para las diferencias de tratamiento en la respuesta porcentual con el uso de un método Mantel-Haenszel ajustado por estrato con la diferencia ponderada por el promedio armónico del tamaño de muestra por brazo para cada estrato (alto o bajo riesgo). Se utilizó un valor de p de una cola de ≤ 0.0249 para declarar la significancia estadística.</p> <p>Nota: FAS (<i>full analysis set</i>) = Conjunto completo de análisis; FAS incluye sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio, y excluye a los sujetos con DNA de CMV detectable a nivel basal. Enfoque para manejo de valores faltantes: Enfoque No Completado = Fracaso (NC=F). Con el enfoque NC=F, el fracaso fue definido como todos los sujetos que desarrollaron una infección clínicamente significativa por CMV o que interrumpieron prematuramente el estudio o tuvieron un resultado faltante hasta la ventana de la visita de la Semana 24 después del trasplante.</p> <p>N = número de sujetos en cada grupo de tratamiento.</p> <p>n (%) = número (porcentaje) de sujetos en cada sub-categoría.</p>		

En la Semana 24 post-trasplante, la tasa de eventos Kaplan-Meier (K-M) para infección por CMV clínicamente significativa fue de 18.9% en el grupo de PREVMIS, en comparación con 44.3% en el grupo placebo (valor de p nominal de dos colas de rango logarítmico estratificado <0.0001) (ver Figura 1). Los factores asociados con infección clínicamente significativa por CMV entre la Semana 14 y la Semana 24 después del trasplante entre los sujetos tratados con PREVMIS, incluyeron riesgo alto de reactivación del CMV a nivel basal, que tenían GVHD y uso de esteroides en cualquier momento después de la aleatorización.

De los 373 sujetos tratados con PREVYMIS en P001, 56 (15.0%) sujetos tenían 65 años de edad o más. La seguridad y la eficacia fueron similares entre los sujetos más jóvenes y más viejos.

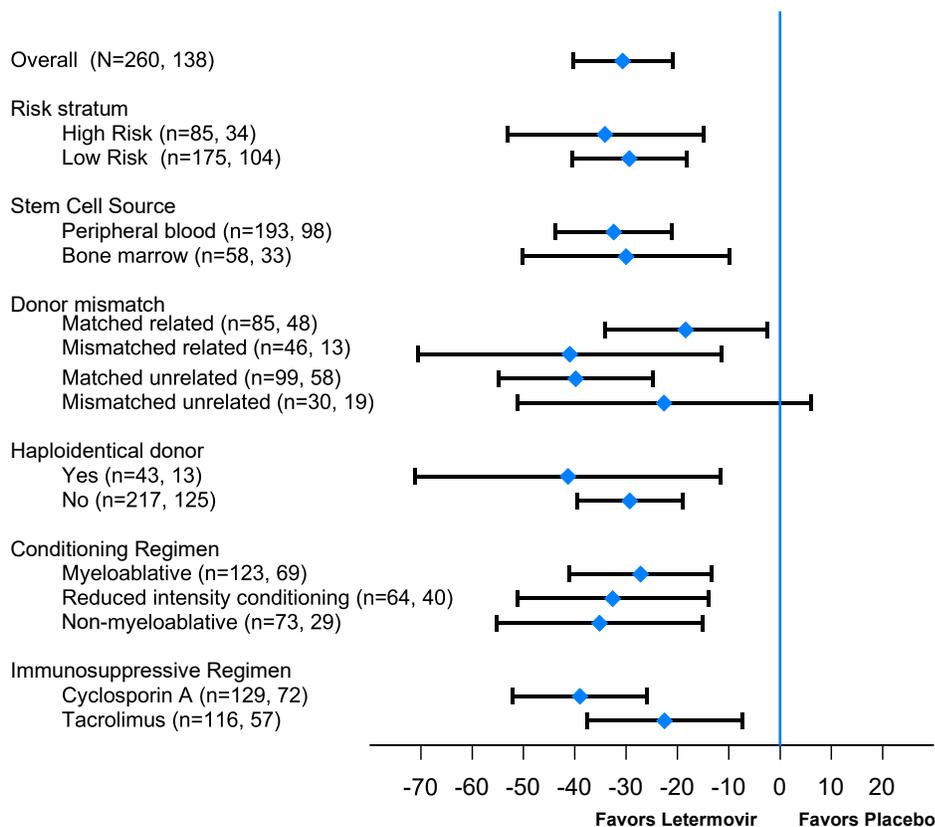
Figura 1: P001: Gráfica de Kaplan-Meier del Tiempo de Aparición de Infección Clínicamente Significativa por CMV Hasta la Semana 24 Post-Trasplante en Receptores de TCMH (Población FAS)



Número de Sujetos en Riesgo			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

La eficacia favoreció consistentemente a PREVYMIS entre los subgrupos, incluyendo estratos de riesgo alto y bajo de reactivación de CMV, los regímenes de condicionamiento y los regímenes inmunosupresores concomitantes.

Figura 2: Estudio P001, diagrama de Árbol de la Proporción de Sujetos con Infección por CMV Clínicamente Significativa hasta la Semana 24 Post-Trasplante por Subgrupos Seleccionados (Enfoque DAO, Población FAS)



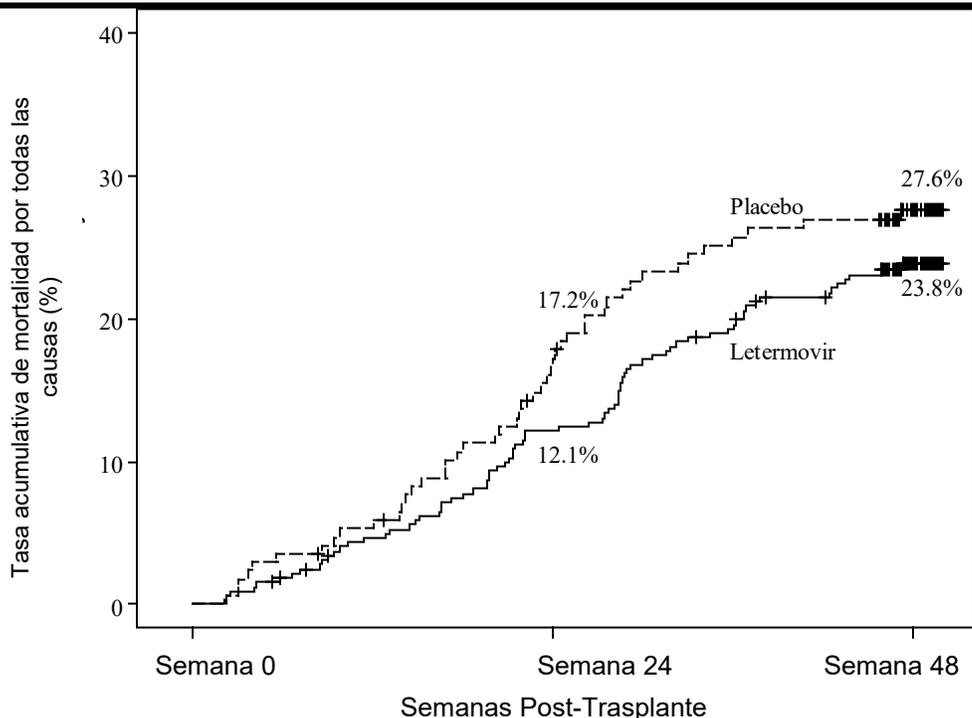
Letermovir - Placebo Diferencia (%) y 95% C.I.

DAO= datos según lo observado. Con el enfoque DAO, se excluyó del análisis a cualquier sujeto con un valor faltante.

Mortalidad

La tasa de eventos K-M para mortalidad por todas las causas en los grupos de letermovir versus placebo fue de 12.1% versus 17.2% en la Semana 24 post-trasplante (valor de p nominal de dos colas de rango logarítmico estratificado = 0.0401) y de 23.8% versus 27.6% en la Semana 48 post-trasplante (valor de p nominal de dos colas de rango logarítmico estratificado = 0.2117, ver Figura 3).

Figura 3: P001: Diagrama de Kaplan-Meier del Tiempo hasta la Mortalidad por Todas las Causas hasta la Semana 48 Post-Trasplante en Receptores de TCMH (Población FAS)



Número de Sujetos en Riesgo

— Letermovir	325	282	165
- - - Placebo	170	139	81

En un análisis *post-hoc* de mortalidad por todas las causas hasta la Semana 48 post-trasplante, entre los sujetos con infección por CMV clínicamente significativa hasta la Semana 24, la tasa de mortalidad en los grupos de letermovir vs. Placebo fue de 21.1% vs 33.8%; y entre los sujetos sin infección por CMV clínicamente significativa hasta la Semana 24, la tasa de mortalidad en los grupos de letermovir vs placebo fue de 23.9% vs 22.2%.

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Clase terapéutica

PREVMIS es un fármaco antiviral.

10.2 Mecanismo de Acción

PREVMIS es un fármaco antiviral contra el CMV [ver 10 FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.3 Farmacodinamia].

10.3 Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de letermovir sobre el intervalo QTc, en dosis de hasta 960 mg administradas por vía IV en un ensayo de QT aleatorizado, de dosis únicas, controlado con placebo y con activo (moxifloxacino 400 mg oral) y cruzado de 4 períodos, en 38 sujetos sanos. Letermovir no prolonga el QTc en ningún grado

clínicamente relevante después de la dosis de 960 mg IV, con concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 veces más altas que la dosis de 480 mg IV.

Microbiología

Mecanismo de Acción

Letermovir inhibe el complejo de DNA terminasa del CMV, que se requiere para la replicación viral. La caracterización bioquímica y la microscopía electrónica demostraron que letermovir afecta la formación de genomas de longitud unitaria adecuados e interfiere con la maduración del virión.

Actividad Antiviral

El valor mediano de EC₅₀ de letermovir contra una colección de aislamientos clínicos y de laboratorio de CMV en un modelo de cultivo celular de infección fue de 2.1 nM (rango = 0.7 nM a 6.1 nM, n=74).

Resistencia viral

En Cultivo Celular

Los genes UL 51, UL56 y UL89 del CMV codifican subunidades de DNA terminasa del CMV. En cultivo celular, se han seleccionado mutantes de CMV con susceptibilidad reducida a letermovir y las sustituciones se corresponden con pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, N232Y, V236A, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, K258E, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325W, C325Y, L328V, M329T, A365S, N368D, R369G, R369M, R369S) y pUL89 (N320H, D344E). Los valores de EC₅₀ para mutantes recombinantes de CMV que expresan estas sustituciones son de 1.6 a 9,300 veces superiores que las de los virus tipo salvaje de referencia.

En Estudios Clínicos

En un estudio Fase 2b, en donde se evaluaron dosis de letermovir de 60, 120 o 240 mg/día o placebo hasta por 84 días en 131 receptores de TCMH, se realizó un análisis de secuencia de DNA de una región seleccionada de UL56 (aminoácidos 231 a 369) en las muestras obtenidas de 12 sujetos tratados con letermovir, quienes experimentaron fracaso profiláctico y para quienes estaban disponibles muestras para análisis. Un sujeto (quien recibió 60 mg/día) presentó una variante genotípica (GV, por *genotypic variant*) resistente a letermovir (V236M).

En un estudio Fase 3 (P001), se realizó un análisis de secuencia de DNA de todas las regiones de codificación de UL56 y UL89 en muestras obtenidas de 40 sujetos tratados con letermovir, en la población FAS quienes experimentaron fracaso profiláctico y para quienes estaban disponibles muestras para análisis. Se detectó un total de 2 sustituciones asociadas a resistencia a letermovir, ambas mapeadas a pUL56, en 2 sujetos. Un sujeto tuvo la sustitución (V236M) y el otro tuvo la E237G

Resistencia cruzada

No es probable la resistencia cruzada con fármacos fuera de esta clase. Letermovir es completamente activo contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia a los inhibidores de la polimerasa del DNA del CMV (ganciclovir, cidofovir y foscarnet). Un panel de cepas de CMV recombinante con sustituciones que confieren resistencia a letermovir fue completamente susceptible a cidofovir, foscarnet y ganciclovir con la excepción de una cepa recombinante con la sustitución UL 56 E237G que confiere una reducción de 2.1 veces en la susceptibilidad a ganciclovir en relación con el tipo salvaje.

Farmacogenómica

En 299 participantes del estudio se evaluó el impacto de variantes genéticas en el gen SLCO1B1 del OATP1B1 (rs4149056, rs2306283, rs4149032) y UGT1A1 (rs4148323 y las variantes de repetición del promotor TA) sobre la farmacocinética de letermovir. No hubo impacto clínicamente relevante de estas variantes sobre las exposiciones a letermovir.

10.4 Farmacocinética

Introducción General

Se ha caracterizado la farmacocinética de letermovir después de la administración oral e IV en sujetos sanos y receptores de TCMH.

En sujetos sanos, la exposición a letermovir incrementó de una manera mayor que la proporcional a la dosis, tanto con la administración oral como IV después de una sola dosis o de múltiples dosis de 240 mg y 480 mg. Letermovir fue absorbido rápidamente con una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de 1.5 a 3.0 horas, y disminuyó de una manera bifásica. Los valores de la media geométrica del AUC en estado estable y de la $C_{m\acute{a}x}$ fueron 71,500 ng•hr/mL y 13,000 ng/mL, respectivamente, con 480 mg una vez al día por vía oral de PREVMIS. El perfil de la concentración-tiempo en plasma después de la absorción de letermovir tras la administración oral fue similar al perfil observado con la dosificación IV. La depuración de letermovir (CL) alcanzó un estado estable en 9 a 10 días con un cociente de acumulación de 1.22 para el AUC y 1.03 para la $C_{m\acute{a}x}$.

En receptores de un TCMH, se estimó el AUC de letermovir utilizando análisis farmacocinéticos de población con el uso de información de Fase 3 (ver la Tabla 4). Las diferencias en la exposición entre los regímenes de tratamiento no son clínicamente relevantes; la eficacia fue consistente a lo largo del rango de exposiciones observadas en P001.

Tabla 4: Valores del AUC de Letermovir (ng•hr/mL) en Receptores de TCMH

Régimen de tratamiento	Mediana (Intervalo de Predicción del 90%)*
480 mg vía oral, sin ciclosporina	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg vía IV, sin ciclosporina	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg vía oral, con ciclosporina	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg vía IV, con ciclosporina	70,300 (46,200, 106,000)
* Las medianas y los intervalos de predicción del 90% están basados en simulaciones utilizando el modelo farmacocinético poblacional Fase 3, con variabilidad inter-individual	

Absorción

En sujetos sanos, se estimó que la biodisponibilidad absoluta de letermovir es de aproximadamente 94% por arriba del intervalo de dosis de 240 mg a 480 mg con base en el análisis farmacocinético poblacional. En receptores de TCMH, se estimó que la biodisponibilidad de letermovir es de aproximadamente 35% con la administración oral de 480 mg una vez al día de PREVMIS, sin ciclosporina. Se estimó que la variabilidad inter-individual para la biodisponibilidad es de aproximadamente 37%.

Efecto de Ciclosporina

En receptores de TCMH, la co-administración de ciclosporina incrementó las concentraciones plasmáticas de letermovir. Se estimó que la biodisponibilidad de letermovir es de aproximadamente 85% con la administración oral una vez al día de 240 mg de PREVMIS co-administrado con ciclosporina. Si PREVMIS se co-administra con ciclosporina, la dosis recomendada de PREVMIS es de 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajustes de Dosis en Adultos].

Efecto de los Alimentos

En relación con las condiciones de ayuno, la administración oral de dosis únicas de 480 mg de PREVMIS con una comida estándar rica en grasas y alta en calorías no tuvo ningún efecto en la exposición total (AUC) y dio como resultado un aumento de aproximadamente 30% en los niveles máximos ($C_{m\acute{a}x}$) de letermovir. Se puede administrar PREVMIS por vía oral con o sin alimentos [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, General 2.1].

Distribución

Con base en el análisis farmacocinético poblacional, se estima que el volumen de distribución promedio en estado estable es de 45.5 L, después de la administración IV en receptores de TCMH.

Letermovir se une extensamente (98.7%) a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. La distribución de sangre a plasma de letermovir es de 0.56 y es independiente del intervalo de concentración (0.1 a 10 mg/L) evaluado *in vitro*.

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

Eliminación

La vida media terminal aparente promedio para letermovir es de aproximadamente 12 horas con 480 mg IV de PREVMIS en sujetos sanos.

Metabolismo

La mayoría del componente relacionado con el fármaco en el plasma permanece sin cambios (96.6%). No se detecta ningún metabolito importante en plasma. Letermovir es eliminado parcialmente por glucuronidación mediada por UGT1A1/1A3.

Excreción

Con base en el análisis farmacocinético poblacional, se estima que la depuración (CL) en estado estable de letermovir es de 4.84 L/hr, después de la administración IV en receptores de un TCMH. Se estima que la variabilidad entre individuos de la CL es de 24.6%.

Después de la administración oral de letermovir radio-marcado, 93.3% de la radiactividad fue recuperada en las heces. La mayor parte del fármaco fue excretado como fármaco original sin cambios con una cantidad menor (6% de la dosis) como metabolito acil-glucurónido en las heces. La excreción urinaria de letermovir fue insignificante (<2% de la dosis).

Poblaciones Específicas

Población Pediátrica

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

Población Geriátrica

Con base en el análisis farmacocinético poblacional, no hay efecto de la edad sobre la farmacocinética de letermovir. No se requiere de ningún ajuste de la dosis con base en la edad.

Género

Con base en el análisis farmacocinético poblacional, no hay diferencia en la farmacocinética de letermovir en las mujeres, en comparación con los varones.

Peso

Con base en el análisis farmacocinético poblacional, se estima que el AUC de letermovir es 18.7% menor en los sujetos que pesan 80-100 kg, en comparación con los sujetos que pesan 67 kg. Este cambio no es clínicamente relevante.

Raza

Con base en el análisis farmacocinético poblacional, se estima que el AUC de letermovir es 33.2% mayor en personas Asiáticas, en comparación con personas Blancas. Este cambio no es clínicamente relevante.

Insuficiencia Renal

El AUC de letermovir fue aproximadamente 1.9 y 1.4 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal moderada (eGFR mayor o igual a 30 a 59 mL/min/1.73m²) y grave (eGFR menor de 30 mL/min/1.73m²), respectivamente, en comparación con sujetos sanos. Los cambios en la exposición de letermovir debido a insuficiencia renal no son clínicamente relevantes.

Insuficiencia Hepática

El AUC de letermovir fue aproximadamente 1.6 y 3.8 veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B [CP-B], puntuación de 7-9) y grave (Child-Pugh Clase C [CP-C], puntuación de 10-15), en comparación con sujetos sanos. Los cambios en la exposición de letermovir en sujetos con insuficiencia hepática moderada no son clínicamente relevantes.

Se anticipan incrementos clínicamente relevantes en la exposición de letermovir en pacientes con insuficiencia hepática grave o en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o grave.

10.5 Estudios de Interacciones Farmacológicas

Se realizaron estudios de interacciones medicamentosas en sujetos sanos con PREVMIS y fármacos que probablemente serán administrados de manera conjunta o fármacos que suelen ser utilizados para investigar interacciones farmacocinéticas (ver Tabla 5 y Tabla 6).

Los resultados *in vitro* indican que letermovir es un sustrato de OATP1B1/3, P-gp, UGT1A1 y UGT1A3. Los inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 pueden resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si PREVMIS se administra junto con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de PREVMIS es de 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos]. No se anticipó que los cambios en las concentraciones plasmáticas de letermovir debidos a la inhibición de P-gp/BCRP por itraconazol, fueran clínicamente relevantes. No se anticipa que la inhibición de UGTs tenga algún efecto clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de letermovir. La inducción de enzimas de fármacos (p.ej., UGTs) y/o transportadores (p.ej., P-gp) por rifampicina puede resultar en disminuciones clínicamente relevantes de las concentraciones plasmáticas de letermovir; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de inductores potentes y moderados con letermovir [ver 5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 5.1 Efectos de Otros Fármacos sobre PREVMIS], Tabla 1 y Tabla 5. Aunque se identificó que las enzimas CYP3A, CYP2D6 y CYP2J2 eran capaces de mediar el metabolismo de letermovir *in vitro*, se considera que el metabolismo oxidativo es una ruta de eliminación de menor importancia con base en los datos *in vivo* en seres humanos.

Letermovir es un inhibidor dependiente del tiempo y un inductor del CYP3A *in vitro*. La co-administración de PREVMIS con midazolam resultó en una mayor exposición de midazolam, lo que indica que el efecto neto de letermovir sobre CYP3A es la inhibición moderada (ver la Tabla 6). Con base en estos resultados, la co-administración de PREVMIS con sustratos del CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A [ver 3 CONTRAINDICACIONES, 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas y 5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 5.2 Efectos de PREVMIS sobre Otros Fármacos y 5.3 Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Interacciones Potenciales] y la Tabla 1. Letermovir es un inhibidor reversible del CYP2C8 *in vitro*. El modelo farmacocinético basado fisiológicamente predice un incremento en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP2C8 cuando se administra conjuntamente con PREVMIS [ver la Tabla 1 en 5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 5.3 Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Interacciones Potenciales]. La administración conjunta de PREVMIS redujo la exposición de voriconazol, muy probablemente debido a la inducción de rutas de eliminación de voriconazol, CYP2C9 y CYP2C19. La co-administración de PREVMIS con sustratos de CYP2C9 y CYP2C19 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C9 y CYP2C19 [ver la Tabla 1 en 5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 5.3 Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Interacciones Potenciales]. Letermovir es un inductor del CYP2B6 *in vitro*; se desconoce la importancia clínica.

Letermovir inhibió los transportadores de eflujo P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por las siglas en inglés para *breast cancer resistance protein*), bomba de extracción de sales biliares (BSEP, por las siglas en inglés para *bile salt export pump*), proteína 2 asociada con resistencia a múltiples

fármacos (MRP2, por las siglas en inglés para *multidrug resistance-associated protein 2*), OAT3 y el transportador de captación hepática OATP1B1/3 *in vitro*. La co-administración de PREVYMIS con sustratos de transportadores OATP1B1/3 (p. ej., atorvastatina, un sustrato conocido de CYP3A, OATP1B1/3 y potencialmente BCRP) puede resultar en un incremento clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 [ver la Tabla 1 en 5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 5.3 Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Interacciones Potenciales]. No hubo cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de P-gp, ni en aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con PREVYMIS en estudios clínicos (ver la Tabla 6). En estudios clínicos no se evaluó el efecto de letermovir sobre los sustratos BCRP, BSEP, y MRP2; se desconoce la importancia clínica.

Tabla 5: Interacciones Medicamentosas: Cambios en la Farmacocinética de Letermovir en Presencia del Fármaco Co-Administrado

Fármaco Co-Administrado	Régimen del Fármaco Co-Administrado	Régimen de Letermovir	N	Cociente de Media Geométrica [IC del 90%] de la PK de Letermovir con/sin Fármaco Co-Administrado (Ningún efecto=1.00)	
				AUC	Cmax
Antifúngicos					
fluconazol	400 mg PO dosis única	480 mg PO dosis única	14	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)
itraconazol	200 mg una vez al día PO	480 mg una vez al día PO	14	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)
Antimicobacterianos					
rifampicina	600 mg dosis única PO	480 mg single dose PO	16	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)
	600 mg dosis única IV	480 mg single dose PO	16	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)
	600 mg dosis única PO*	480 mg once daily PO	14	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)
	600 mg una vez al día PO (24 horas después de rifampicina)†	480 mg once daily PO	14	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)
Inmunosupresores					
ciclosporina	200 mg PO dosis única	240 mg PO una vez al día	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
mofetil micofenolato	1 g PO dosis única	480 mg PO una vez al día	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
tacrolimus	5 mg PO dosis única	80 mg PO dos veces al día	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)
Siglas: PO= por vía oral *C25 GMR [90%] es 0.14 (0.11, 0.19) †Esta información es del efecto de rifampicina sobre letermovir 2 horas después de la dosis final de rifampicina. C24 GMR [90%] es 0.09 (0.06, 0.12).					

Tabla 6: Interacciones Medicamentosas: Cambios en la Farmacocinética del Fármaco Co-Administrado en Presencia de Letermovir o Letermovir Co-Administrado

Fármaco Co-Administrado	Régimen del Fármaco Co-Administrado	Régimen de Letermovir	N	Cociente de la Media Geométrica [IC del 90%] de la PK del Fármaco Co-Administrado con/sin Letermovir (Ningún Efecto=1.00)	
				AUC	Cmax
Substratos del CYP3A					
midazolam	1 mg IV dosis única	240 mg PO una vez al día	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2 mg PO dosis única	240 mg PO una vez al día	16	2.25 (2.04, 2.48)	1.72 (1.55, 1.92)
Substratos de P-gp					
digoxina	0.5 mg PO dosis única	240 mg PO dos veces al día	22	0.88 (0.80, 0.96)	0.75 (0.63, 0.89)
Inmunosupresores					
ciclosporina	50 mg PO dosis única	240 mg PO una vez al día	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
mofetil micofenolato	1 g PO dosis única	480 mg PO una vez al día	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
tacrolimus	5 mg PO dosis única	480 mg PO una vez al día	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
sirolimus	2 mg PO dosis única	480 mg PO una vez al día	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)
Antifúngicos y Agentes Antivirales					
aciclovir	400 mg PO dosis única	480 mg PO una vez al día	13	1.02 (0.87, 1.2)	0.82 (0.71, 0.93)
fluconazol	400 mg PO dosis única	480 mg PO dosis única	14	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)
itraconazol	200 mg una vez al día PO	480 mg una vez al día PO	14	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)
posaconazol	300 mg PO dosis única	480 mg PO una vez al día	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
voriconazol	200 mg PO dos veces al día	480 mg PO una vez al día	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
Inhibidores de HMG-CoA Reductasa					
atorvastatina	20 mg PO dosis única	480 mg PO una vez al día	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
Anticonceptivos Orales					
Etinil estradiol (EE) / levonorgestrel (LNG)	0.03 mg de EE PO dosis única	480 mg PO una vez al día	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
	0.15 mg de LNG PO dosis única		22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)

Fármaco Co-Administrado	Régimen del Fármaco Co-Administrado	Régimen de Letermovir	N	Cociente de la Media Geométrica [IC del 90%] de la PK del Fármaco Co-Administrado con/sin Letermovir (Ningún Efecto=1.00)	
				AUC	Cmax
Siglas: PO=oral					

11. TOXICOLOGÍA ANIMAL

11.1 Toxicidad general

Se observó toxicidad testicular únicamente en ratas a exposiciones sistémicas (AUC) ≥ 3 veces las exposiciones en humanos a la RHD. Esta toxicidad estuvo caracterizada por la degeneración de los conductos seminíferos, oligospermia y restos celulares en los epidídimos, con disminución del peso testicular y de los epidídimos. El Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL, por sus siglas en inglés *NO-Observed Adverse Effect Level*) para toxicidad testicular en ratas se observó a exposiciones (AUC) similares a las exposiciones en humanos a la RHD. Esta toxicidad testicular parece ser específica de la especie; no se observó toxicidad testicular en los ratones ni en los monos con las dosis más altas evaluadas a exposiciones hasta 4 y 2 veces, respectivamente, las exposiciones en humanos a la RHD. Se desconoce la importancia para los humanos. En el estudio Fase 3 en receptores de un TCMH, no hubo evidencia de toxicidad testicular relacionada con letermovir [ver 7 REACCIONES ADVERSAS, 7.1 Experiencia en Estudios Clínicos].

El perfil de toxicidad de letermovir fue generalmente similar en los estudios por vía oral e intravenosa realizados en ratas y monos, con excepción de la vacuolización observada en los riñones de ratas a las que se les administró letermovir vía IV, formulado con 1,500 mg/kg/ día del excipiente de ciclodextrina betadex-hidroxiopropilo. Se sabe que el betadex-hidroxiopropilo puede causar vacuolización renal en las ratas cuando se administra intravenosamente en dosis superiores a 50 mg/kg/día {1}.

11.2 Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con letermovir.

11.3 Mutagénesis

Letermovir no fue genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluyendo los ensayos de mutagénesis microbiana, aberración cromosómica en células de ovario de Hámster Chino y en un estudio *in vivo* de micronúcleos de ratón.

11.4 Reproducción

En los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no hubo efectos de letermovir sobre la fertilidad femenina con la dosis más alta evaluada, 240 mg/ kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC en seres humanos con la RHD). En ratas macho, se observó una disminución en la concentración de esperma, reducción en la motilidad espermática y disminución de la fertilidad, a exposiciones sistémicas ≥ 3 veces el AUC en seres humanos con la RHD [ver TOXICOLOGÍA ANIMAL, 11.1 Toxicidad General].

En ratones macho, no hubo efectos sobre la toxicidad testicular por evaluación histopatológica a exposiciones sistémicas aproximadamente 4 veces el AUC en humanos a la RHD.

En un estudio dedicado a investigar los efectos sobre el sistema reproductivo masculino de monos adultos a los que se les administró letermovir, no se observó evidencia de toxicidad testicular basada en evaluación histopatológica, medición del tamaño testicular, análisis de hormonas en sangre (hormona folículo estimulante, inhibina B y testosterona) y evaluación del esperma (recuento de espermatozoides, motilidad y morfología) a exposiciones sistémicas aproximadamente 2 veces el AUC en seres humanos con la RHD.

11.5 Desarrollo

Letermovir se administró vía oral a ratas gestantes a dosis de 0, 10, 50 o 250 mg/kg/día a partir de los días 6 a 17 de la gestación. Se observó toxicidad materna (incluyendo disminución en el aumento de peso corporal) con dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces el AUC con la RHD); en las crías se observó disminución del peso fetal con osificación tardía, fetos ligeramente edematizados y aumento en la incidencia de cordones umbilicales cortos, así como variaciones y malformaciones en las vértebras, costillas y pelvis. No se observaron efectos maternos ni en el desarrollo con la dosis de 50 mg/kg/día (aproximadamente 2.5 veces el AUC con la RHD).

Letermovir fue administrado vía oral a conejas gestantes en dosis de 0, 25, 75 o 225 mg/kg/día a partir de los días 6 a 20 de la gestación. Se observó toxicidad materna (incluyendo mortalidad y abortos) con dosis de 225 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el AUC con la RHD); en las crías, se observó un incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones en las vértebras y las costillas. No se observaron efectos maternos ni en el desarrollo con la dosis de 75 mg/kg/día (menos que el AUC con la RHD).

En el estudio de desarrollo pre y post-natal, se administró letermovir por vía oral a ratas gestantes, en dosis de 0, 10, 45 o 180 mg/kg/día a partir del día 6 de la gestación hasta el día 22 de la lactancia. No se observó toxicidad sobre el desarrollo hasta la exposición más alta evaluada (2 veces el AUC con la RHD).

12. NOMBRE DEL FÁRMACO

PREVYMIS

13. FORMA FARMACÉUTICA

13.1 Tableta

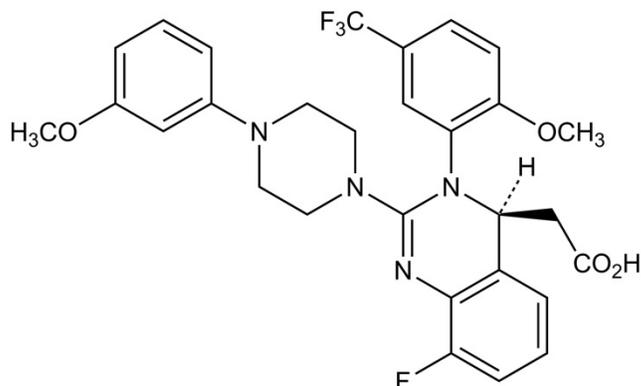
PREVYMIS tableta de 240 mg es una tableta ovalada de color amarillo. Cada tableta tiene marcado el número "591" en un lado y el logotipo de Merck en el otro lado.

14. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

14.1 Química

Letermovir tiene una fórmula molecular de $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$ y un peso molecular de 572.55. El nombre químico para letermovir es (4S)-2-{8-Fluoro-2-4[(3-metoxifenilo)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometilo)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il} ácido acético. Letermovir es muy levemente soluble en agua.

La estructura química de letermovir es:



14.2 Composición

PREVYMIS está disponible en tabletas de 240 mg.

Ingrediente Activo

Las tabletas de PREVYMIS contienen 240 mg de Letermovir.

Ingredientes Inactivos (Lista de excipientes)

Las tabletas de PREVYMIS contienen los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona 25, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y están recubiertas con un material de recubrimiento que contiene los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidratada, hipromelosa 2910, dióxido de titanio, triacetina y óxido de hierro amarillo. Se agrega cera de carnauba como agente de pulido.

14.3 Almacenamiento

Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Almacenar las tabletas de PREVYMIS en el empaque original hasta su uso.

Almacenar las tabletas de PREVYMIS a una temperatura de 20°C a 25°C (68°F a 77°F); variaciones permitidas de 15°C a 30°C (59°F a 86°F).

14.4 Vida Útil

3 años

14.5 Disponibilidad (también conocida como Naturaleza y Contenido del Contenedor)

PREVYMIS está disponible en caja por 28 tabletas con inserto.

14.6 Precauciones Especiales para Desechar y Otro Tipo de Manejo

No aplica

14.7 Registro sanitario

Registro sanitario No. INVIMA 2021M-0020554