



PRIVYMTRA[®]

(letermovir)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Solução para Diluição para Infusão

20 mg/mL



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PRIVYMTRA® letermovir

APRESENTAÇÕES

PRIVYMTRA®

Solução para diluição para infusão de

- 240 mg de letermovir em embalagem com 1 frasco-ampola de dose única contendo 12 mL de solução para diluição para infusão.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

PRIVYMTRA® 240 mg/12mL (20 mg/mL):

Cada frasco-ampola contém 240 mg de letermovir em 12 mL de solução para diluição para infusão.

Cada 1 mL de solução de PRIVYMTRA® contém 20 mg de letermovir.

Excipientes: hidroxipropilbetaciclodextrina, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis. A quantidade de hidróxido de sódio pode ser ajustada para atingir um pH de aproximadamente 7,5.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PRIVYMTRA® é indicado para a profilaxia de infecção e doença causadas pelo citomegalovírus (CMV) em adultos receptores (R+) de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico e soropositivos para CMV.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos Receptores (R+) de Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas Alogênico soropositivos para CMV

Para avaliar a profilaxia de PRIVYMTRA® como uma estratégia preventiva para infecção ou doença pelo CMV nos receptores de transplante com alto risco para reativação do CMV, a eficácia de PRIVYMTRA® foi analisada em um estudo de Fase 3 (P001) multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo em adultos receptores (R+) de TCTH alogênico soropositivos para CMV. Os indivíduos foram randomizados (2:1) para receber PRIVYMTRA® na dose de 480 mg uma vez ao dia, sendo ajustada para 240 mg quando coadministrada com ciclosporina ou placebo. A randomização foi estratificada pelo local da pesquisa e nível de risco para a reativação do CMV no momento de entrada no estudo. O medicamento do estudo foi iniciado após o TCTH (Dia 0-28 pós-transplante) e continuado até a Semana 14 pós-transplante. O medicamento do estudo foi administrado tanto via oral como intravenosa (IV); a dose de PRIVYMTRA® foi a mesma independente da via de administração. Os indivíduos foram monitorados até a Semana 24 pós-transplante para o desfecho primário de eficácia com acompanhamento contínuo até a Semana 48 pós-transplante. Os indivíduos receberam monitoramento de CMV-DNA semanalmente até a Semana 14 pós-transplante e, em seguida, duas vezes por semana até a Semana 24 pós-transplante, com início da terapia preemptiva padrão para CMV se a viremia por CMV fosse considerada clinicamente significativa.

Dentre os 565 indivíduos tratados, 373 receberam PRIVYMTRA® (incluindo 99 indivíduos que receberam pelo menos uma dose IV) e 192 receberam placebo (incluindo 48 indivíduos que receberam pelo menos uma dose IV). O tempo mediano para o início do medicamento do estudo foi de nove dias após o transplante. Trinta e sete por cento (37%) dos indivíduos foram enxertados na linha de base. A idade mediana foi de 54 anos (faixa: 18 a 78 anos), 58% eram do sexo masculino, 82% eram brancos, 10% eram asiáticos, 2% eram negros ou africanos e 7% eram hispânicos ou latinos. Na linha de base, 50% dos indivíduos receberam um regime mieloablativo, 52% estavam recebendo ciclosporina e 42% estavam recebendo tacrolimo. As principais razões mais comuns para o transplante foram leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mieloblástica (15%) e linfoma (13%). Doze por cento (12%) dos indivíduos eram DNA positivos para CMV na linha de base. Esses pacientes foram excluídos das análises de eficácia.

Na linha de base, 31% dos indivíduos estavam no estrato de alto risco, que é definido por um ou mais dos seguintes critérios: doador (aparentado) de antígeno leucocitário humano (HLA) com pelo menos uma incompatibilidade em um dos

três seguintes loci do gene HLA: HLA-A, -B ou -DR, doador haploidentico; doador não aparentado com pelo menos uma incompatibilidade em um dos quatro seguintes loci do gene HLA: HLA-A, -B, -C e -DRB1; uso de sangue de cordão umbilical como fonte de células-tronco; uso de enxertos depletados de células T ex vivo; Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) de grau 2 ou maior, requerendo corticosteroides sistêmicos. Os 69% restantes dos indivíduos não atenderam a nenhum destes critérios de estratificação de alto risco e foram, portanto, incluídos no estrato de baixo risco.

Eficácia

Infecção pelo CMV clinicamente significativa

O desfecho primário de eficácia do estudo P001 foi a incidência de infecção pelo CMV clinicamente significativa até a Semana 24 pós-transplante. A infecção pelo CMV clinicamente significativa foi definida como a ocorrência de doença do órgão-alvo pelo CMV ou a introdução de terapia preemptiva (TP) anti-CMV baseada na viremia do CMV documentada (usando o ensaio COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® da Roche, limite inferior de quantificação (LLOQ) é de 137 UI/mL, que é aproximadamente 150 cópias/mL) e a condição clínica do indivíduo. A abordagem Não-Completo = Falha (NC=F) foi usada, na qual os indivíduos que descontinuaram do estudo antes da Semana 24 pós-transplante ou tiveram uma ausência de resultado na Semana 24 pós-transplante foram contados como falha.

PRIVYMTRA® demonstrou eficácia superior ao placebo nas análises do desfecho primário, como mostradas na Tabela 1. A diferença de tratamento estimada de -23,5% foi estatisticamente significativa (valor de p unicaudal <0,0001).

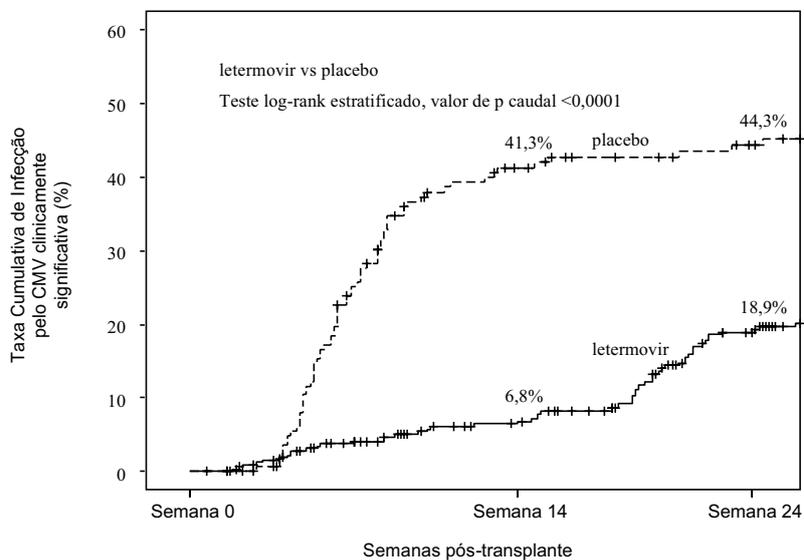
Tabela 1: Estudo P001: Resultados de Eficácia em Receptores de TCTH (Abordagem NC=F, População FAS)

Parâmetro	PRIVYMTRA® (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Desfecho Primário (Proporção de indivíduos que a profilaxia falhou) Razões para falha*	122 (37,5)	103 (60,6)
Infecção pelo CMV clinicamente significativa até Semana 24 [†]	57 (17,5)	71 (41,8)
Introdução de TP baseada na viremia de CMV documentada	52 (16,0)	68 (40,0)
Doença do órgão-alvo pelo CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Descontinuados do estudo antes da Semana 24	56 (17,2)	27 (15,9)
Ausência de resultado na janela de visita da Semana 24	9 (2,8)	5 (2,9)
Diferença de tratamento ajustado por estrato (PRIVYMTRA®-Placebo)[‡]		
Diferença (IC 95%)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
Valor de p	<0,0001	
<p>*As categorias de falha são mutuamente exclusivas e baseadas na hierarquia de categorias na ordem listada. [†] Infecção pelo CMV clinicamente significativa foi definida como doença do órgão-alvo pelo CMV ou introdução de TP baseada na viremia de CMV documentada e a condição clínica do indivíduo. [‡] IC 95% e valor de p para as diferenças de tratamento em porcentagem de resposta foram calculados usando método de Mantel-Haenszel ajustado por estrato com a diferença ponderada pela média harmônica de tamanho de amostra por braço do estudo para cada estrato (alto ou baixo risco). Um valor de p unicaudal ≤0,0249 foi usado para declarar significância estatística. Nota: FAS = conjunto completo de análise; FAS inclui indivíduos randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo e exclui indivíduos com DNA detectável para CMV na linha de base. Abordagem para manuseio de valores faltantes: abordagem Não-Completo = Falha (NC=F). Com abordagem NC=F, falha foi definida como todos os indivíduos que desenvolveram infecção pelo CMV clinicamente significativa ou descontinuaram prematuramente do estudo ou tiveram ausência de resultado até a janela de visita da Semana 24 pós-transplante. N = número de indivíduos em cada grupo de tratamento. n (%) = número (porcentagem) de indivíduos em cada subcategoria.</p>		

Na Semana 24 pós-transplante, a taxa de evento Kaplan-Meier (K-M) para infecção pelo CMV clinicamente significativa foi de 18,9% no grupo PRIVYMTRA® comparada a 44,3% no grupo placebo (valor de p no log-rank estratificado bicaudal nominal <0,0001) (veja a Figura 1). Fatores associados com infecção pelo CMV clinicamente significativa entre a Semana 14 e a Semana 24 pós-transplante entre indivíduos tratados com PRIVYMTRA® incluiu alto risco de reativação do CMV na linha de base, com DECH, e uso de esteroides em qualquer tempo após a randomização.

Dos 373 indivíduos tratados com PRIVYMTRA® no estudo P001, 56 (15,0%) indivíduos tinham 65 anos de idade ou mais. A segurança e a eficácia foram semelhantes entre os indivíduos mais velhos e mais jovens.

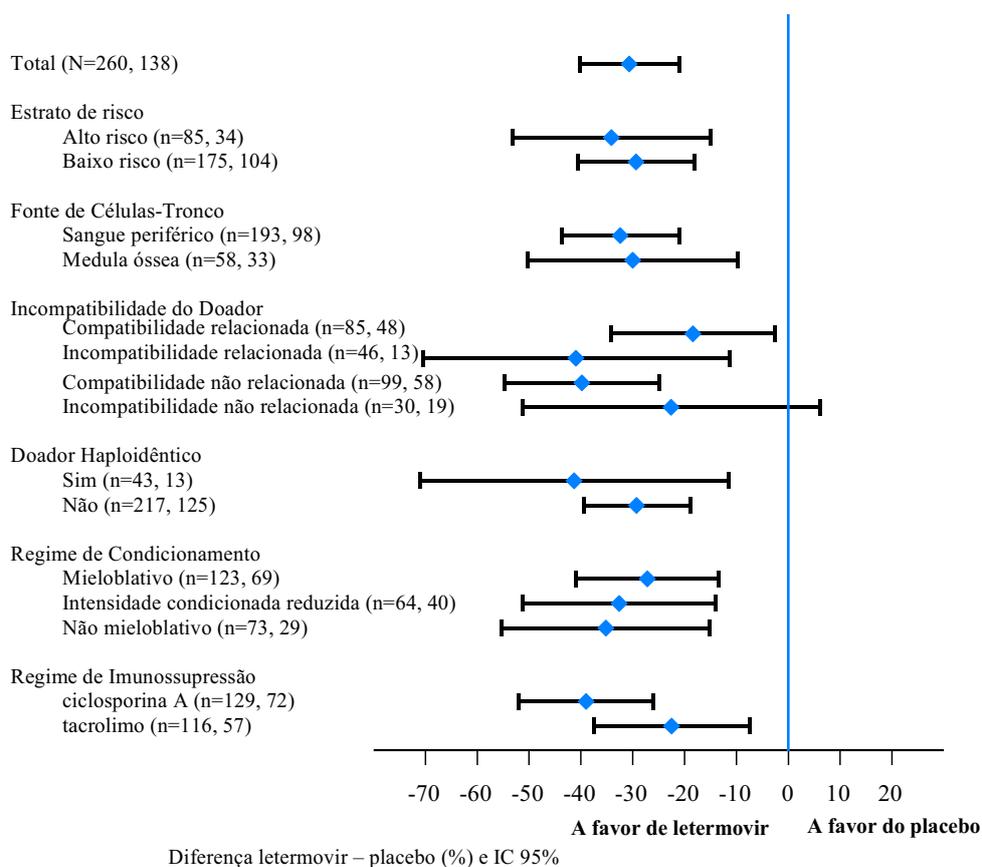
Figura 1: Estudo P001: Gráfico de Kaplan-Meier de Tempo Para o Início da Infecção Pelo CMV Clinicamente Significativa até a Semana 24 Pós-Transplante em Receptores de TCTH (População FAS)



Número de indivíduos em risco			
— letermovir	325	270	212
- - - placebo	170	85	70

A eficácia consistentemente favoreceu PRIVYMTRA® nos subgrupos, incluindo estrato de baixo e alto risco para reativação do CMV, regimes de condicionamento e regimes de imunossupressão concomitantes.

Figura 2: Estudo P001: Gráfico de Forest da Proporção de Indivíduos com Infecção pelo CMV clinicamente significativa até Semana 24 Pós-Transplante por Subgrupos Seleccionados (Abordagem DAO, População FAS)

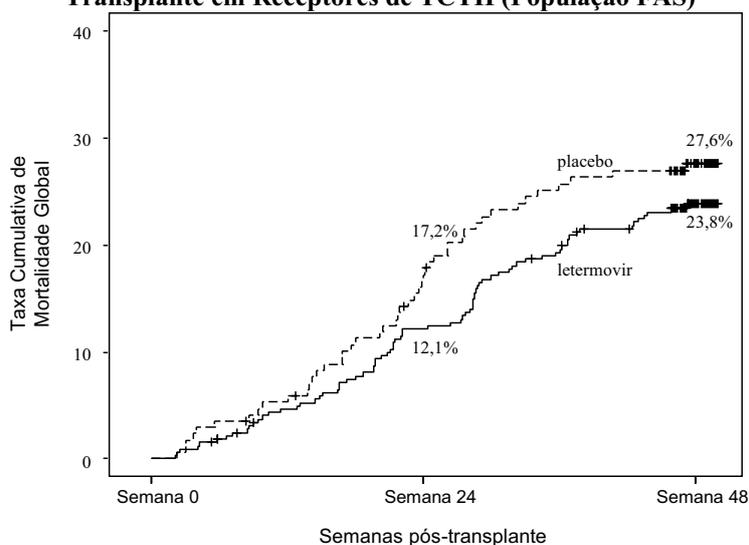


DAO = dados como observados. Com abordagem DAO, qualquer indivíduo com um valor faltante foi excluído da análise.

Mortalidade

A taxa de evento de K-M para mortalidade global nos grupos letermovir vs placebo foi 12,1% vs 17,2% na Semana 24 pós-transplante (valor de p log-rank estratificado bicaudal nominal = 0,0401) e 23,8% vs 27,6% na Semana 48 pós-transplante (valor de p log-rank estratificado bicaudal nominal = 0,2117; veja a Figura 3).

Figura 3: Estudo P001: Gráfico Kaplan-Meier de Tempo para Mortalidade Global até Semana 48 Pós-Transplante em Receptores de TCTH (População FAS)



Número de indivíduos em risco		
— letermovir	325	165
- - - placebo	170	81

As análises post-hoc demonstraram que dentre os indivíduos tratados com PRIVYMTRA[®], a inclusão no estrato de alto risco para a reativação do CMV na linha de base, a ocorrência de DECH e o uso de esteroides em qualquer momento após a randomização pode estar associada ao desenvolvimento de infecção por CMV clinicamente significativa entre a Semana 14 e a Semana 24 pós-transplante. Em uma análise post-hoc de mortalidade global até a Semana 48 pós-transplante, entre os indivíduos com infecção pelo CMV clinicamente significativa até a Semana 24, a taxa de mortalidade nos grupos letermovir vs placebo foi de 21,1% vs 33,8%; e entre os indivíduos sem infecção pelo CMV clinicamente significativa até a Semana 24, a taxa de mortalidade nos grupos letermovir vs placebo foi de 23,9% vs 22,2%.

Referências bibliográficas:

Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377:2433-44.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe Terapêutica

PRIVYMTRA[®] é um antiviral.

Mecanismo de Ação

PRIVYMTRA[®] é um antiviral contra CMV (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica, Microbiologia, Mecanismo de Ação).

Farmacodinâmica

Eletrofisiologia Cardíaca

O efeito de letermovir nas doses até 960 mg administradas IV no intervalo QTc foi avaliado em um estudo QT completo, randomizado, única dose, controlado por placebo e ativo (moxifloxacino 400 mg oral) de 4 períodos cruzados em 38 indivíduos saudáveis. O letermovir não prolonga QTc em qualquer extensão clinicamente relevante após dose IV de 960 mg, com concentrações plasmáticas aproximadamente duas vezes mais altas que a dose IV de 480 mg.

Microbiologia

- Mecanismo de Ação

O letermovir inibe o complexo terminase CMV-DNA, o qual é requerido para a replicação viral. A caracterização bioquímica e a microscopia eletrônica demonstraram que letermovir afeta a formação de genomas de unidade de comprimento adequada e interfere com a maturação de vírion.

- Atividade Antiviral

O valor mediano de EC₅₀ de letermovir contra uma coleção de isolados clínicos de CMV em um modelo de cultura celular de infecção foi de 2,1 nM (faixa = 0,7 nM a 6,1 nM, n = 74)

- Resistência Viral

Em cultura celular

Os genes do CMV UL51, UL56 e UL89 codificam subunidades de terminase CMV-DNA. Os CMV mutantes com suscetibilidade reduzida ao letermovir foram selecionados em cultura celular e as substituições foram mapeadas no 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) e pUL89 (N320H, D344E).

Os valores de EC₅₀ para os CMV recombinantes mutantes expressando estas substituições são de 1,6 a 9.300 vezes maiores que aqueles para o vírus de referência do tipo selvagem.

Em estudos clínicos

Em um estudo de Fase 2b para avaliar doses de letermovir de 60, 120 ou 240 mg/dia ou placebo por até 84 dias em 131 receptores de TCTH foi realizada análise de sequência de DNA de uma região selecionada de UL56 (aminoácidos 231 a 369) em amostras obtidas de 12 indivíduos tratados com letermovir que experimentaram falha da profilaxia e para os quais amostras estavam disponíveis para análise. Um indivíduo (que recebeu 60 mg/dia) teve uma variante genotípica (VG) resistente a letermovir (V236M).

Em um estudo de Fase 3 (P001), foi realizada análise de sequência de DNA das regiões de codificação completa de UL56 e UL89 em amostras obtidas de 40 indivíduos tratados com letermovir, na população FAS que apresentaram falhas da profilaxia e para os quais as amostras estavam disponíveis para análise. Um total de 2 substituições associadas à resistência ao letermovir ambas mapeadas no pUL56 foram detectadas em 2 indivíduos. Um indivíduo teve uma substituição no V236M e outro teve no E237G.

- Resistência cruzada

Resistência cruzada é improvável com fármacos fora dessa classe. O letermovir é completamente ativo contra populações virais com substituições conferindo resistência a inibidores de polimerase CMV-DNA (ganciclovir, cidofovir e foscarnete). Um painel de cepas de CMV recombinantes com substituições conferindo resistência ao letermovir foi suscetível ao cidofovir, foscarnete e ganciclovir com exceção de uma cepa recombinante com substituição no pUL56 E237G no qual conferiu uma redução de 2,1 vezes na suscetibilidade ao ganciclovir em relação ao tipo selvagem.

Farmacogenômica

O impacto de variantes genéticas no OATP1B1 gene SLCO1B1 (rs4149056, rs2306283, rs4149032) e UGT1A1 (rs4148323 e as variantes de repetições TA do promotor) na farmacocinética de letermovir foi avaliado em 299 participantes do estudo. Não houve impacto clinicamente relevante destas variantes nas exposições de letermovir.

Farmacocinética

Introdução geral

A farmacocinética de letermovir foi caracterizada após administração oral e IV em indivíduos saudáveis e receptores de TCTH. Em indivíduos saudáveis, a exposição de letermovir aumentou de forma superior a dose-proporcional com administrações oral ou IV após doses única e múltipla de 240 mg e 480 mg. O letermovir foi absorvido rapidamente com um tempo mediano de concentração plasmática máxima (T_{máx}) de 1,5 a 3,0 horas e declinou de forma bifásica. A média geométrica dos valores de AUC e C_{máx} no estado de equilíbrio foram de 71.500 ng.h/mL e de 13.000 ng/mL, respectivamente, com PRIVYMTRA® oral 480 mg uma vez ao dia. O perfil de concentração plasmática versus tempo pós-absorção de letermovir após administração oral foi semelhante ao perfil observado com dosagem IV. O clearance (CL) de letermovir atingiu o estado de equilíbrio em 9 a 10 dias com uma taxa de acumulação de 1,22 para AUC e de 1,03 para C_{máx}.

Em receptores de TCTH, a AUC de letermovir foi estimada usando análise de farmacocinética populacional empregando os dados de Fase 3 (veja a Tabela 2). As diferenças na exposição entre os regimes de tratamento não são clinicamente relevantes; a eficácia foi consistente na faixa de exposições observada no estudo P001.

Tabela 2: Valores de AUC (ng.h/mL) de letermovir em Receptores de TCTH

Regime de Tratamento	Mediana (Intervalo de Predição de 90%)*
480 mg Oral, sem ciclosporina	34.400 (16.900, 73.700)
480 mg IV, sem ciclosporina	100.000 (65.300, 148.000)
240 mg Oral, com ciclosporina	60.800 (28.700, 122.000)
240 mg IV, com ciclosporina	70.300 (46.200, 106.000)

*Medianas e intervalos de predição de 90% são baseados em simulações usando o modelo populacional de farmacocinética da população de Fase 3 com variabilidade interindividual

Absorção

Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de letermovir foi estimada em aproximadamente 94% para o intervalo de dose de 240 mg a 480 mg baseada na análise farmacocinética populacional. Em receptores de TCTH, a biodisponibilidade de letermovir foi estimada em aproximadamente 35% com PRIVYMTRA® 480 mg administrado uma vez ao dia sem ciclosporina. A variabilidade interindividual para biodisponibilidade foi estimada em aproximadamente 37%.

Efeito da ciclosporina

Em receptores de TCTH, a coadministração de ciclosporina aumentou as concentrações plasmáticas de letermovir. A biodisponibilidade de letermovir foi estimada em aproximadamente 85% com PRIVYMTRA® 240 mg oral uma vez ao dia coadministrado com ciclosporina. Se PRIVYMTRA® é coadministrado com ciclosporina, a dose recomendada de PRIVYMTRA® é de 240 mg uma vez ao dia (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Ajuste de dose para adultos**).

Efeito de Alimento

Em relação à condição de jejum, a administração oral de dose única de PRIVYMTRA® 480 mg com uma refeição padrão com altos teores de gordura e caloria não teve nenhum efeito na exposição total (AUC) e resultou em aproximadamente 30% de aumento nos níveis de pico ($C_{\text{máx}}$) de letermovir. PRIVYMTRA® pode ser administrado oralmente com ou sem alimento (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Geral**).

Distribuição

Baseado na análise de farmacocinética populacional, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é estimado em 45,5 L após administração em receptores de TCTH.

O letermovir é ligado extensivamente (98,7%) às proteínas plasmáticas humanas in vitro. A partição sangue e plasma de letermovir avaliada in vitro é de 0,56 e independente da faixa de concentração (0,1 a 10 mg/L).

Em estudos pré-clínicos de distribuição, o letermovir é distribuído à órgãos e tecidos com as maiores concentrações observadas no trato gastrointestinal, ducto biliar e fígado e com menores concentrações no cérebro.

Eliminação

A média da meia-vida terminal aparente de letermovir é de aproximadamente 12 horas com PRIVYMTRA® IV 480 mg em indivíduos saudáveis. O processo de eliminação envolve os transportadores de captação hepática OATP1B1/3.

Metabolismo

A maioria dos componentes relacionados aos fármacos no plasma está na forma inalterada (96,6%). Não são detectados metabólitos importantes no plasma. O letermovir é eliminado parcialmente por glucuronidação mediado por UGT1A1/1A3.

Excreção

Baseado na análise de farmacocinética populacional, o CL de letermovir no estado de equilíbrio é estimado em 4,84 L/h após administração IV em receptores de TCTH. A variabilidade interindividual para CL é estimada em 24,6%.

Após administração oral de letermovir radiomarcado, 93,3% da radioatividade foi recuperada nas fezes. A maior parte do fármaco foi excretada na forma inalterada e uma quantidade menor (6% da dose) como um metabólito acil glucuronídeo nas fezes. A excreção urinária de letermovir foi insignificante (<2% da dose).

Populações específicas

População pediátrica

A farmacocinética de letermovir em pacientes pediátricos menores de 18 anos não foi avaliada.

População geriátrica

Baseada na análise farmacocinética populacional, não há efeito da idade na farmacocinética de letermovir. Não é requerido ajuste de dose com base na idade.

Sexo

Baseada na análise farmacocinética populacional, não há diferença na farmacocinética de letermovir no sexo feminino comparado ao masculino.

Peso

Baseada na análise farmacocinética populacional, a AUC de letermovir é estimada como sendo 18,7% menor em indivíduos pesando 80-100 kg comparada ao de indivíduos pesando 67 kg. Esta alteração não é clinicamente relevante.

Raça

Baseada na análise farmacocinética populacional, a AUC de letermovir é estimada como sendo 33,2% maior em asiáticos comparada ao de brancos. Esta alteração não é clinicamente relevante.

Insuficiência Renal

A AUC de letermovir é de aproximadamente 1,9 e 1,4 vezes maior em indivíduos com insuficiência renal moderada (eGFR maior que ou igual a 30 a 59 mL/min/1,73m²) e grave (eGFR menor que 30 mL/min/1,73m²), respectivamente, comparada ao de indivíduos saudáveis. As alterações na exposição de letermovir devido à insuficiência renal não são clinicamente relevantes.

Insuficiência Hepática

A AUC de letermovir é de aproximadamente 1,6 e 3,8 vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B [CP-B], pontuação de 7,9) e grave (Child-Pugh Classe C [CP-C], pontuação de 10-15), respectivamente, comparada ao de indivíduos saudáveis. As alterações na exposição de letermovir em indivíduos com insuficiência hepática moderada não são clinicamente relevantes.

Aumentos clinicamente relevantes na exposição de letermovir são previstos em pacientes com insuficiência hepática grave ou em pacientes com insuficiência hepática combinada com insuficiência renal moderada ou grave.

Estudos de Interação Medicamentosa

Estudos de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis foram realizados com PRIVYMTRA[®] e prováveis fármacos coadministrados ou fármacos comumente usados em investigações para interações farmacocinéticas (veja Tabela 3 e Tabela 4).

Resultados in vitro indicam que letermovir é um substrato de OATP1B1/3, P-gp, UGT1A1 e UGT1A3. Os inibidores de transportadores OATP1B1/3 podem resultar em aumento das concentrações plasmáticas de letermovir. Se PRIVYMTRA[®] é coadministrado com ciclosporina (um potente inibidor de OATP1B1/3), a dose recomendada de PRIVYMTRA[®] é de 240 mg uma vez ao dia (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Ajuste de dose para adultos**). As alterações nas concentrações plasmáticas de letermovir devido à inibição de P-gp/BCRP pelo itraconazol não são clinicamente relevantes. A inibição de UGTs não é prevista para ter um efeito clinicamente relevante nas concentrações plasmáticas de letermovir. A indução de enzimas do fármaco (por exemplo, UGTs) e/ou transportadores (por exemplo, P-gp) pela rifampicina pode resultar em diminuições clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de letermovir; desta forma, a coadministração de indutores fortes e moderados com letermovir não é recomendada (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeitos de outros fármacos em PRIVYMTRA[®]** – Tabela 3 e Tabela 5). Apesar da CYP3A, CYP2D6 e CYP2J2 serem identificadas como enzimas capazes de mediar o metabolismo de letermovir in vitro, com base nos dados humanos in vivo, o metabolismo oxidativo é considerado uma via secundária de eliminação. O letermovir é um inibidor tempo-dependente e indutor da CYP3A in vitro. A coadministração de PRIVYMTRA[®] com midazolam resultou em exposição aumentada de midazolam, indicando que o efeito líquido de letermovir na CYP3A é de inibição moderada (veja a Tabela 4). Baseado nestes resultados, a coadministração de PRIVYMTRA[®] com substratos da CYP3A pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos da CYP3A (veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido devido às Interações Medicamentosas** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeitos de PRIVYMTRA[®] em Outros Fármacos e Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais** e Tabela 5). O letermovir é um inibidor reversível da CYP2C8 in vitro. O modelo farmacocinético de base fisiológica estima um aumento nas concentrações plasmáticas de substratos da CYP2C8 quando coadministrado com PRIVYMTRA[®] (veja a Tabela 5 no item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais**). A coadministração de PRIVYMTRA[®] reduz a exposição de voriconazol, provavelmente devido à indução das vias de eliminação de voriconazol, CYP2C9 e CYP2C19. A coadministração de PRIVYMTRA[®] com substratos da CYP2C9 e CYP2C19 pode reduzir as concentrações plasmáticas dos substratos da CYP2C9 e CYP2C19 (veja a Tabela 5 no item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais**). O letermovir é um indutor da CYP2B6 in vitro; a relevância clínica é desconhecida.

O letermovir inibiu os transportadores de efluxo P-gp, proteína resistente ao câncer de mama (BCRP), bomba de transporte dos sais biliares (BSEP), proteína de resistência associada a múltiplos fármacos 2 (MRP2), OAT3 e transportador de captação hepática OATP1B1/3 in vitro. A coadministração de PRIVYMTRA[®] com substratos de transportadores OATP1B1/3 (por exemplo, atorvastatina, um conhecido substrato da CYP3A, OATP1B1/3 e potencialmente BCRP) pode resultar em um aumento clinicamente relevante nas concentrações plasmáticas de substratos de OATP1B1/3 (veja a Tabela 5 no item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais**). Não houve alterações clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de digoxina, um substrato de P-gp, ou de aciclovir, um substrato de OAT3, após coadministração com PRIVYMTRA[®] em estudos clínicos (veja a Tabela 4). O efeito de letermovir nos substratos de BCRP, BSEP e MRP2 não foi avaliado em estudos clínicos; a relevância clínica é desconhecida.

Tabela 3: Interações Medicamentosas: Alterações na Farmacocinéticas de letermovir na Presença de Fármaco Coadministrado

Fármaco Coadministrado	Regime de Fármaco Coadministrado	Regime de letermovir	N	Média Geométrica da Razão (IC 90%) de PK de letermovir com/sem Fármaco Coadministrado (Sem efeito = 1,00)	
				AUC	C _{máx}
Agentes Antifúngicos					
fluconazol	400 mg única dose PO	480 mg única dose PO	14	1,11 (1,01, 1,23)	1,06 (0,93, 1,21)
itraconazol	200 mg uma vez ao dia PO	480 mg uma vez ao dia PO	14	1,33 (1,17, 1,51)	1,21 (1,05, 1,39)
Agentes antimicobacterianos					
rifampicina	600 mg única dose PO	480 mg única dose PO	16	2,03 (1,84, 2,26)	1,59 (1,46, 1,74)
	600 mg única dose IV	480 mg única dose PO	16	1,58 (1,38, 1,81)	1,37 (1,16, 1,61)
	600 mg única dose PO*	480 mg única dose PO	14	0,81 (0,67, 0,98)	1,01 (0,79, 1,28)
	600 mg única dose PO* (24 horas após rifampicina) †	480 mg única dose PO	14	0,15 (0,13, 0,17)	0,27 (0,22, 0,31)
Imunossupressores					
ciclosporina	200 mg única dose PO	240 mg uma vez ao dia PO	12	2,11 (1,97, 2,26)	1,48 (1,33, 1,65)
micofenolato de mofetila	1 g única dose PO	480 mg uma vez ao dia PO	14	1,18 (1,04, 1,32)	1,11 (0,92, 1,34)
tacrolimo	5 mg única dose PO	80 mg duas vezes ao dia PO	14	1,02 (0,97, 1,07)	0,92 (0,84, 1,00)
Abreviações: PO = oral					
*C24 GMR [90%] é 0,14 (0,11, 0,19)					
†Esses dados referem-se ao efeito da rifampicina no letermovir 24 horas após a última dose de rifampicina. C24 GMR [90%] é 0,09 (0,06, 0,12).					

Tabela 4: Interações Medicamentosas: Alterações na Farmacocinética de Fármaco Coadministrado na Presença de letermovir ou letermovir Coadministrado

Fármaco Coadministrado	Regime de Fármaco Coadministrado	Regime de letermovir	N	Média Geométrica da Razão (IC 90%) de PK de Fármaco Coadministrado com/sem letermovir (Sem efeito = 1,00)	
				AUC	C _{máx}
Substratos da CYP3A					
midazolam	1 mg única dose IV	240 mg uma vez ao dia PO	16	1,47 (1,37, 1,58)	1,05 (0,94, 1,17)
	2 mg única dose PO	240 mg uma vez ao dia PO	16	2,25 (2,04, 2,48)	1,72 (1,55, 1,92)
Substratos de P-gp					
digoxina	0,5 mg única dose PO	240 mg duas vezes ao dia PO	22	0,88 (0,80, 0,96)	0,75 (0,63, 0,89)
Imunossupressores					
ciclosporina	50 mg única dose PO	240 mg uma vez ao dia PO	14	1,66 (1,51, 1,82)	1,08 (0,97, 1,19)
micofenolato de mofetila	1 g única dose PO	480 mg uma vez ao dia PO	14	1,08 (0,97, 1,20)	0,96 (0,82, 1,12)
tacrolimo	5 mg única dose PO	480 mg uma vez ao dia PO	13	2,42 (2,04, 2,88)	1,57 (1,32, 1,86)

sirolimo	2 mg única dose PO	480 mg uma vez ao dia PO	13	3,40 (3,01, 3,85)	2,76 (2,48, 3,06)
Agentes Antifúngicos e Antivirais					
aciclovir	400 mg única dose PO	480 mg uma vez ao dia PO	13	1,02 (0,87, 1,20)	0,82 (0,71, 0,93)
fluconazol	400 mg única dose PO	480 mg única dose PO	14	1,03 (0,99, 1,08)	0,95 (0,92, 0,99)
itraconazol	200 mg uma vez ao dia PO	480 mg uma vez ao dia PO	14	0,76 (0,71, 0,81)	0,84 (0,76, 0,92)
posaconazol	300 mg única dose PO	480 mg uma vez ao dia PO	13	0,98 (0,82, 1,17)	1,11 (0,95, 1,29)
voriconazol	200 mg duas vezes ao dia PO	480 mg uma vez ao dia PO	12	0,56 (0,51, 0,62)	0,61 (0,53, 0,71)
Inibidores de HMG-CoA Redutase					
atorvastatina	20 mg única dose PO	480 mg uma vez ao dia PO	14	3,29 (2,84, 3,82)	2,17 (1,76, 2,67)
Contraceptivos Orais					
etinilestradiol (EE)/levonorgestrel (LNG)	0,03 mg EE única dose PO	480 mg uma vez ao dia PO	22	1,42 (1,32, 1,52)	0,89 (0,83, 0,96)
	0,15 mg LNG única dose PO		22	1,36 (1,30, 1,43)	0,95 (0,86, 1,04)
Abreviações: PO = oral					

Toxicologia animal

Toxicologia geral

Toxicologia testicular foi notada apenas em ratos em exposição sistêmica (AUC) ≥ 3 vezes a exposição em humanos na dose humana recomendada (DHR). Esta toxicidade caracterizou-se pela degeneração tubular seminífero e oligospermia e debris celulares no epidídimo, com redução testicular e peso do epidídimo. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) para toxicidade testicular em ratos verificado na exposição (AUC) em ratos foi semelhante à exposição em humanos na DHR. Essa toxicidade testicular parece ser espécie-específica; a toxicidade testicular não foi observada em camundongos e macacos nas maiores doses testadas na exposição de até 4 vezes e 2 vezes, respectivamente, a exposição em humanos na DHR. A relevância para humanos é desconhecida. No estudo de fase 3 em receptores de TCTH, não houve evidência de toxicidade testicular relacionada a letermovir (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS - Experiência em Estudos Clínicos**).

O perfil de toxicidade de letermovir foi geralmente semelhante nos estudos oral e intravenoso em ratos e macacos, com a exceção de vacuolização notada nos rins de ratos com administração de letermovir IV formulado com 1500 mg/kg/dia do excipiente hidroxipropil betadex ciclodextrina. É conhecido que o hidroxipropil betadex pode causar vacuolização nos rins de ratos quando administrada intravenosamente uma dose maior que 50 mg/kg/dia¹.

Carcinogênese

Estudos de carcinogenicidade com letermovir não foram conduzidos.

Mutagênese

O letermovir não foi genotóxico em uma bateria de ensaios in vitro ou in vivo, incluindo ensaios de mutagênese microbiana, aberração cromossômica em células ovarianas de Hamster chinês e em um estudo in vivo de micronúcleos em camundongo.

Reprodução

Em estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, não houve efeitos de letermovir na fertilidade feminina na maior dose testada de 240 mg/kg/dia (aproximadamente 5 vezes a AUC em humanos na DHR). Em ratos machos, foram observadas a redução da concentração de esperma, a redução da motilidade do espermatozoide e a diminuição da fertilidade na exposição sistêmica ≥ 3 vezes a AUC em humanos na DHR (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Toxicologia Animal - Toxicidade geral**).

Em camundongos machos, não houve efeitos na toxicidade testicular por avaliação histopatológica na exposição sistêmica de aproximadamente 4 vezes a AUC em humanos na DHR.

Em um estudo dedicado a investigar efeitos de letermovir administrado em macacos maduros no sistema reprodutivo masculino, não houve evidência de toxicidade testicular baseada na avaliação histopatológica, na medição do tamanho testicular, na análise hormonal no sangue (hormônio folículo estimulante, inibina B e testosterona) e na avaliação de esperma (contagem, motilidade e morfologia do espermatozoide) quanto à exposição sistêmica de aproximadamente 2 vezes a AUC em humanos na DHR.

Desenvolvimento

O letermovir foi administrado oralmente à ratas grávidas na dose de 0, 10, 50 ou 250 mg/kg/dia do Dia 6 ao 17 de gestação. Toxicidade materna (incluindo redução no ganho de peso) foi observada na dose de 250 mg/kg/dia (aproximadamente 11 vezes a AUC na DHR); foram observadas na ninhada a redução no peso fetal com atraso na ossificação, fetos ligeiramente edematosos e incidência aumentada de cordão umbilical encurtado e variações e malformações nas vértebras, costelas e pélvis. Efeitos materno e de desenvolvimento não foram observados na dose de 50 mg/kg/dia (aproximadamente 2,5 vezes a AUC na DHR).

O letermovir foi administrado oralmente a coelhas grávidas nas doses de 0, 25, 75 ou 225 mg/kg/dia do Dia 6 ao 20 de gestação. Toxicidade materna (incluindo mortalidade e abortos) foi observada na dose de 225 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a AUC na DHR); foram observadas na ninhada uma incidência aumentada de malformações e variações nas vértebras e nas costelas. Não foram observados efeitos materno e de desenvolvimento na dose de 75 mg/kg/dia (menos que a AUC na DHR).

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, letermovir foi administrado oralmente a ratas grávidas nas doses de 0, 10, 45 ou 180 mg/kg/dia do Dia 6 de gestação ao Dia 22 de lactação. Não foi observada toxicidade no desenvolvimento até a maior exposição testada (2 vezes a AUC na DHR).

Referência bibliográfica:

1. Gould S., Scott R. C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review. Food Chem. Toxicol. 2005, 43, 1451–1459.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PRIVYMTRA[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao letermovir ou a qualquer um de seus ingredientes inativos.

Pimozida

A administração concomitante de PRIVYMTRA[®] pode resultar em concentrações aumentadas de pimozida devida à inibição do citocromo P450 (CYP3A) pelo letermovir, levando ao prolongamento QT e torsades de pointes (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido devido às Interações Medicamentosas** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeitos de PRIVYMTRA[®] em Outros Fármacos**).

Alcaloides de Ergot

A administração concomitante de PRIVYMTRA[®] pode resultar em concentrações aumentadas de alcaloides de ergot (ergotamina e di-hidroergotamina) devido à inibição da CYP3A pelo letermovir que pode levar ao ergotismo (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido devido às Interações Medicamentosas** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeitos de PRIVYMTRA[®] em Outros Fármacos**).

Ciclosporina com pitavastatina ou sinvastatina

A administração concomitante de PRIVYMTRA[®] em combinação com ciclosporina pode resultar em concentrações de pitavastatina ou sinvastatina aumentadas significativamente que pode levar a miopatia ou rabdomiólise (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido devido às Interações Medicamentosas** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeitos de PRIVYMTRA[®] em Outros Fármacos**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido devido às Interações Medicamentosas

O uso concomitante de PRIVYMTRA[®] e certos fármacos pode resultar em interações medicamentosas desconhecidas ou potencialmente significativas, algumas das quais podem levar a:

- Possíveis reações adversas clinicamente significantes devido à maior exposição aos medicamentos concomitantes ou ao PRIVYMTRA[®].
- Redução significativa de concentrações plasmáticas dos medicamentos concomitantes que pode levar a efeito terapêutico reduzido do medicamento concomitante.

Veja a Tabela 5 para medidas para prevenir ou gerenciar estas interações de medicamentos potencialmente significativas, incluindo recomendações de dose (veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeitos de PRIVYMTRA[®] em Outros Fármacos e Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais**).

PRIVYMTRA[®] deve ser usado com precaução com fármacos que são substratos da CYP3A com estreitas faixas terapêuticas (por exemplo, alfentanila, fentanila e quinidina), a coadministração pode resultar em aumentos nas concentrações plasmáticas de substratos da CYP3A. É recomendado o monitoramento atento e/ou ajuste de dose de substratos da CYP3A coadministrada. (Veja a Tabela 5 e os itens **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Efeitos de PRIVYMTRA[®] em Outros Fármacos e Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais**).

Monitoramento da reativação do CMV

Recomenda-se o monitoramento da reativação do CMV conforme conduta clínica local.

Uso em populações específicas

Gravidez

Dados humanos adequados não estão disponíveis para estabelecer se PRIVYMTRA® representa ou não um risco para a gravidez. Toxicidade embriofetal foi observada em ratos e coelhos em exposições de AUC de toxicidade materna sistêmica de aproximadamente 11 e 2 vezes, respectivamente, a AUC na dose humana recomendada (DHR). No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, não foi observada toxicidade de desenvolvimento até a maior exposição de AUC sistêmica materna (aproximadamente 2 vezes a AUC na DHR). Para efeitos de cálculo das margens de segurança, a AUC na DHR é definida como a AUC em receptores de TCTH recebendo 480 mg IV (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Desenvolvimento**).

O risco antecedente dos principais defeitos congênitos e aborto para a população indicada é desconhecido. O risco potencial para humanos é desconhecido. PRIVYMTRA® deve ser usado na gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se letermovir está presente no leite materno humano, afeta a produção de leite humano, ou tem efeito na criança amamentada.

Quando administrado para ratas lactantes, letermovir estava presente no leite sem efeitos no crescimento e no desenvolvimento dos filhotes amamentados.

Os benefícios de desenvolvimento e de saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de PRIVYMTRA® pela mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais de PRIVYMTRA® no lactente ou a condição subjacente materna.

Fertilidade

Não houve efeitos na fertilidade feminina em ratos. Foi observado o comprometimento da fertilidade em ratos machos, mas não em camundongos ou macacos machos. A toxicidade testicular em ratos parece ser espécie-específica e a relevância para humanos é desconhecida. No estudo de Fase 3 em receptores de TCTH, não houve evidência de toxicidade testicular relacionada a letermovir (veja os itens **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Reprodução** e **9. REAÇÕES ADVERSAS - Experiência de Estudos clínicos**).

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de PRIVYMTRA® em pacientes abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

Dos 373 indivíduos tratados com PRIVYMTRA® no estudo P001, 56 (15%) indivíduos tinham 65 anos. A segurança e a eficácia entre indivíduos mais velhos e mais novos foram semelhantes no estudo de Fase 3 em receptores de TCTH.

Insuficiência Renal

Para pacientes com clearance de creatinina maior que 10 mL/min (pela equação de Cockcroft-Gault), o ajuste de dose de PRIVYMTRA® não é requerido com base na insuficiência renal (veja os itens **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações Especiais, Insuficiência renal**, **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Insuficiência Renal - Insuficiência Hepática** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em populações específicas - Insuficiência Hepática**). A segurança de PRIVYMTRA® em pacientes com doença renal em estágio final (CrCl 10 mL/min ou menor), incluindo pacientes em diálise é desconhecida. PRIVYMTRA® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Class B) combinada com insuficiência renal moderada ou grave (CrCl menor que 50 mL/min) (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Especiais - Insuficiência Hepática**).

Em pacientes com clearance de creatinina inferior a 50 mL/min recebendo infusão de PRIVYMTRA®, pode ocorrer acúmulo do veículo intravenoso, hidroxipropilbetaciclodextrina. Monitorar de perto os níveis de creatinina sérica nesses pacientes.

Insuficiência Hepática

O ajuste de dose de PRIVYMTRA® não é requerido com base na insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) a moderada (Child-Pugh Classe B). PRIVYMTRA® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Especiais - Insuficiência Hepática**).

PRIVYMTRA® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada combinada com insuficiência renal moderada ou grave (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Especiais - Insuficiência Hepática**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros fármacos em PRIVYMTRA®

O letermovir é um substrato de polipeptídeo transportador de ânions orgânicos transportador da 1B1/3 (OATP1B1/3) e da glicoproteína-P (P-gp) e das enzimas UDP-glucuronosiltransferase 1A1/3 (UGT1A1/3). A coadministração de PRIVYMTRA® com fármacos que são inibidores de transportadores de OATP1B1/3 pode resultar em aumentos de concentrações plasmáticas de letermovir. Se PRIVYMTRA® é coadministrado com ciclosporina (um potente inibidor de OATP1B1/3), a dose recomendada de PRIVYMTRA® é de 240 mg uma vez ao dia (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Ajuste de dose para adultos**).

A coadministração de PRIVYMTRA® com indutores moderados ou fortes de transportadores (por exemplo, P-gp) e/ou de enzimas (por exemplo, UGTs) não é recomendada devido ao potencial da diminuição das concentrações plasmáticas de letermovir (veja Tabela 5).

A coadministração de rifampicina resultou em um aumento inicial nas concentrações plasmáticas de letermovir (devido à inibição do OATP1B1/3), no qual não é clinicamente relevante, seguida da diminuição nas concentrações plasmáticas de letermovir clinicamente relevante com a coadministração contínua de rifampicina (veja Tabela 3 em **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Estudos de Interação Medicamentosa**).

Efeitos de PRIVYMTRA® em Outros Fármacos

A coadministração de PRIVYMTRA® com midazolam resulta em concentrações plasmáticas aumentadas de midazolam, indicando que letermovir é um inibidor moderado da CYP3A. A coadministração de PRIVYMTRA® com fármacos que são substratos da CYP3A pode resultar em aumentos clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de substratos da CYP3A coadministrados (veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido devido às Interações Medicamentosas** e Tabela 5).

O letermovir é um inibidor de transportadores de OATP1B1/3. A coadministração de PRIVYMTRA® com fármacos que são substratos de transportadores de OATP1B1/3 pode resultar em um aumento clinicamente relevante nas concentrações plasmáticas de substratos de OATP1B1/3 coadministrados (veja a Tabela 5).

Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais

Se ajustes de dose de medicamentos concomitantes são realizados devido ao tratamento com PRIVYMTRA®, as doses devem ser reajustadas após concluído o tratamento com PRIVYMTRA®.

Quando PRIVYMTRA® é coadministrado com ciclosporina, o efeito combinado nos substratos CYP3A pode ser semelhante a um inibidor forte da CYP3A. Consultar as informações de bula para a dose do substrato de CYP3A com um inibidor forte da CYP3A.

Quando PRIVYMTRA® é coadministrado com ciclosporina, o efeito combinado nos agentes que são substratos da CYP3A e de OATP1B1/3 pode ser diferente quando são administrados com PRIVYMTRA® isolado. Consultar as informações de bula do medicamento coadministrado e da ciclosporina.

A Tabela 5 fornece uma lista de interações medicamentosas estabelecidas ou potenciais clinicamente significantes. As interações medicamentosas descritas são baseadas em estudos conduzidos com PRIVYMTRA® ou são interações medicamentosas preditivas que podem ocorrer com PRIVYMTRA® (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido Devido às Interações Medicamentosas**).

Tabela 5: Interações Medicamentosas Potencialmente Significativas: Alteração na Dose Pode Ser Recomendada Baseada nos Resultados de Estudos de Interações Medicamentosas ou Interações Preditivas*

Classe de Fármaco Concomitante e/ou Via de Clearance: Nome do Fármaco	Efeito na Concentração [†]	Comentário Clínico
Agentes Antiarrítmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	Coadministração de PRIVYMTRA® com amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas de amiodarona. Durante a coadministração é recomendado o monitoramento clínico atento para eventos adversos relacionados à amiodarona. Monitorar frequentemente as concentrações de amiodarona.
Antibióticos		

nafcilina	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com nafcilina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com nafcilina não é recomendada.
Anticoagulantes		
varfarina	↓ concentrações de varfarina	Coadministração de PRIVYMTRA® com varfarina pode diminuir as concentrações plasmáticas de varfarina. Monitoramento frequente de INR deve ser realizado durante a coadministração de PRIVYMTRA®.
Anticonvulsivantes		
carbamazepina	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com carbamazepina não é recomendada.
fenobarbital	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com fenobarbital pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com fenobarbital não é recomendada.
fenitoína	↓ letermovir ↓ fenitoína	Coadministração de PRIVYMTRA® com fenitoína pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. PRIVYMTRA® pode diminuir as concentrações plasmáticas de fenitoína. Coadministração de PRIVYMTRA® com fenitoína não é recomendada.
Agentes antidiabéticos		
glibenclamida	↑ glibenclamida	Coadministração de PRIVYMTRA® com glibenclamida pode aumentar a concentração plasmática de glibenclamida. É recomendado o monitoramento frequente das concentrações de glicose [§] .
Antifúngicos		
voriconazol [‡]	↓ voriconazol	Coadministração de PRIVYMTRA® com voriconazol diminui as concentrações plasmáticas de voriconazol. Se administração concomitante é necessária, é recomendado o monitoramento atento para eficácia reduzida de voriconazol [§] .
Antimicobacterianos		
rifabutina	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com rifabutina não é recomendada.
rifampicina	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com rifampicina diminui as concentrações plasmáticas de letermovir.

		Coadministração de PRIVYMTRA® com rifampicina não é recomendada.
Antipsicóticos		
pimozida	↑ pimozida	Coadministração é contraindicada devido ao risco de prolongamento do QT e torsades de pointes (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
tioridazina	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com tioridazina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com tioridazina não é recomendada.
Antagonistas da endotelina		
bosentana	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com bosentana pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com bosentana não é recomendada.
Alcaloides de Ergot		
ergotamina, di-hidroergotamina	↑ ergotamina, di-hidroergotamina	Coadministração é contraindicada devido ao risco de ergotismo (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Produtos fitoterápicos		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com St. John's wort pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com St. John's wort não é recomendada.
Medicamentos para o HIV		
efavirenz	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com efavirenz pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com efavirenz não é recomendada.
etravirina	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com etravirina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com etravirina não é recomendada.
nevirapina	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA® com nevirapina pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir. Coadministração de PRIVYMTRA® com nevirapina não é recomendada.
Inibidores da HMG-CoA Redutase		
atorvastatina [†]	↑ atorvastatina	Coadministração de PRIVYMTRA® com atorvastatina aumenta as concentrações plasmáticas de atorvastatina. Eventos adversos associados à estatina como miopatia e rabdomiólise devem ser monitorados atentamente. A dose de atorvastatina não deve exceder 20 mg ao dia quando coadministrado com PRIVYMTRA® §.

		Quando PRIVYMTRA [®] é coadministrado com ciclosporina, o uso de atorvastatina é contraindicado.
pitavastatina, sinvastatina	↑ pitavastatina ↑ sinvastatina	Coadministração de PRIVYMTRA [®] com pitavastatina ou sinvastatina não é recomendada. Quando PRIVYMTRA [®] é coadministrado com ciclosporina, o uso de pitavastatina ou sinvastatina é contraindicado (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Outros inibidores da HMG-CoA redutase Exemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ concentrações de inibidores da HMG-CoA redutase	PRIVYMTRA [®] pode aumentar as concentrações plasmáticas de estatina. Eventos adversos associados à estatina como miopatia e rabdomiólise devem ser monitorados atentamente. Um ajuste de dose pode ser necessário quando coadministrado com PRIVYMTRA [®] §.
Imunossupressores		
ciclosporina [‡]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA [®] com ciclosporina aumenta as concentrações de letermovir e de ciclosporina. Se PRIVYMTRA [®] é coadministrado com ciclosporina (um potente inibidor de OATP1B1/3), a dose de PRIVYMTRA [®] deve ser reduzida para 240 mg uma vez ao dia (veja o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Ajuste de dose para adultos). Monitoramento frequente das concentrações de ciclosporina no sangue total deve ser realizado durante o uso e na descontinuação de PRIVYMTRA [®] e a dose de ciclosporina ajustada adequadamente §.
sirolimo [‡]	↑ sirolimo	Coadministração de PRIVYMTRA [®] com sirolimo aumenta as concentrações de sirolimo. Monitoramento frequente das concentrações de sirolimo no sangue total deve ser realizado durante o uso e na descontinuação de PRIVYMTRA [®] e a dose de sirolimo ajustada adequadamente §.
tacrolimo [‡]	↑ tacrolimo	Coadministração de PRIVYMTRA [®] com tacrolimo aumenta as concentrações plasmáticas de tacrolimo. Monitoramento frequente das concentrações de tacrolimo no sangue total deve ser realizado durante o uso e na descontinuação de PRIVYMTRA [®] e a dose de tacrolimo ajustada adequadamente §.
Inibidores da bomba de Próton		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	Coadministração de PRIVYMTRA [®] com estes inibidores da bomba de próton (PPIs) pode reduzir as concentrações plasmáticas dos PPIs. Monitoramento clínico e ajuste de dose podem ser necessários quando coadministrados com PRIVYMTRA [®] §.
Agentes promotores de vigília		
modafinila	↓ letermovir	Coadministração de PRIVYMTRA [®] com modafinila pode diminuir as concentrações plasmáticas de letermovir.

		Coadministração de PRIVYMTRA® com modafinila não é recomendada.
Substratos CYP2C8[¶]		
Exemplos: repaglinida, rosiglitazona	↑ concentrações de substratos de CYP2C8	PRIVYMTRA® pode aumentar as concentrações plasmáticas de substratos de CYP2C8. É recomendado o monitoramento frequente das concentrações de glicose durante a coadministração de repaglinida ou rosiglitazona [§] .
Substratos CYP3A		
Exemplos: alfentanila, fentanila, midazolam [‡] , quinidina	↑ concentrações de substrato da CYP3A	PRIVYMTRA® pode aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da CYP3A. Quando PRIVYMTRA® é coadministrado com um substrato da CYP3A, consultar informações de prescrição para dose de substrato da CYP3A com um inibidor moderado de CYP3A [§] . Quando PRIVYMTRA® é coadministrado com ciclosporina, o efeito combinado dos substratos da CYP3A pode ser semelhante a um inibidor forte da CYP3A. Consultar as informações de bula para a dose do substrato da CYP3A com um inibidor forte de CYP3A [§] . Durante a coadministração é recomendado um frequente monitoramento para reações adversas relacionadas a estes agentes. Ajuste de dose de substratos da CYP3A pode ser necessário [§] (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido Devido às Interações Medicamentosas).
<p>*Esta tabela não é exaustiva. [†] ↓= redução, ↑ aumento [‡] Estas interações foram estudadas. [§] Consultar a respectiva informação de bula. [¶] Baseado no modelo farmacocinético de base fisiológica.</p>		

Fármacos sem interações clinicamente significativas com PRIVYMTRA®

Não há interação clinicamente relevante quando PRIVYMTRA® é coadministrado com itraconazol, um inibidor de P-gp/BCRP.

Em estudos clínicos, após coadministração com PRIVYMTRA® não houve alterações clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de digoxina, um substrato de P-gp, e aciclovir, um substrato de OAT3.

Em estudos clínicos foi avaliada a interação entre letermovir e os seguintes fármacos: micofenolato de mofetila, fluconazol, posaconazol e contraceptivos orais (etinilestradiol e levornorgestrel). Ajustes de dose não são necessários quando PRIVYMTRA® é usado com estes fármacos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados especiais para armazenamento

Conservar PRIVYMTRA® solução para diluição para infusão em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz. Conservar no cartucho original para proteger da exposição à luz.

A solução diluída pode ser armazenada por até 24 horas em temperatura ambiente ou até 48 horas sob refrigeração de 2 a 8°C. Este tempo inclui o armazenamento da solução diluída na bolsa para infusão ao longo da duração da infusão.

O prazo de validade de PRIVYMTRA® é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter PRIVYMTRA® em temperatura ambiente por 24 horas ou sob refrigeração de 2 a 8°C por 48 horas.

PRIVYMTRA® solução para diluição para infusão é uma solução estéril, clara, livre de conservantes e podem conter algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas.

Uma vez diluída, a solução de PRIVYMTRA® é clara e varia de incolor a amarela. Variações de cor dentro dessa faixa não afetam a qualidade do produto. A solução diluída deve ser inspecionada visualmente para material particulado e descoloração antes da administração. Descartar se a solução diluída estiver turva, descolorida ou contiver material além de algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

PRIVYMTRA® solução para diluição para infusão:

- PRIVYMTRA® injetável deve ser administrado através de um filtro em linha estéril de polietersulfona (PES) de 0,2 micron ou 0,22 micron.
- Administrar por infusão intravenosa via cateter periférico ou cateter venoso central durante aproximadamente 60 minutos.
- Não administrar por injeção intravenosa em bolus.

A infusão de PRIVYMTRA®, que contém hidroxipropilbetaciclodextrina, deve ser usada apenas em pacientes incapazes de receber terapia oral. Os pacientes devem mudar para PRIVYMTRA® oral assim que puderem tomar medicamentos orais. PRIVYMTRA® comprimido e solução para diluição para infusão podem ser utilizados intercambiavelmente a critério do médico e não é necessário ajuste de dose.

Dose Esquecida

Se uma dose for esquecida, ela deve ser administrada ao paciente o mais rápido possível. Se for a hora da próxima dose, pular a dose esquecida e voltar para o horário regular. Não duplicar a próxima dose ou administrar mais do que a dose prescrita.

Dose recomendada para adultos

A dose recomendada de PRIVYMTRA® é de 480 mg administrada uma vez ao dia.

PRIVYMTRA® deve ser iniciado após o TCTH. PRIVYMTRA® pode ser iniciado no dia do transplante e não mais que 28 dias pós-transplante. PRIVYMTRA® pode ser iniciado antes ou depois do enxerto. Continuar PRIVYMTRA® por 100 dias pós-transplante.

Ajuste de dose para adultos

Se PRIVYMTRA® é coadministrado com ciclosporina, a dose de PRIVYMTRA® deve ser diminuída para 240 mg uma vez ao dia (veja a Tabela 5 no item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais).

- Se ciclosporina é introduzida após o início de PRIVYMTRA®, a próxima dose de PRIVYMTRA® deve ser reduzida para 240 mg uma vez ao dia.
- Se ciclosporina é descontinuada após o início de PRIVYMTRA®, a próxima dose de PRIVYMTRA® deve ser aumentada para 480 mg uma vez ao dia.
- Se a dose de ciclosporina é temporariamente interrompida devido aos níveis altos de ciclosporina, não é necessário ajuste de dose de PRIVYMTRA®.

Monitoramento dos pacientes

Após a conclusão da profilaxia com PRIVYMTRA®, recomenda-se o monitoramento para a verificação de reativação do CMV.

Pacientes Pediátricos

A segurança e a eficácia de PRIVYMTRA® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade.

Pacientes Geriátricos

Não é requerido ajuste de dose de PRIVYMTRA® baseado na idade (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em populações específicas - Uso Geriátrico**).

Insuficiência Renal

Para pacientes com clearance de creatinina maior que 10 ml/min, não é necessário realizar o ajuste de dose de PRIVYMTRA® em pacientes com insuficiência renal (veja os itens **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Especiais, Insuficiência renal, 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Insuficiência Hepática e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em populações específicas - Insuficiência Renal**).

PRIVYMTRA® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada combinada com insuficiência renal moderada ou grave (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em populações específicas - Insuficiência Renal**).

Não existem dados suficientes em pacientes com clearance de creatinina menor ou igual a 10 ml/min ou em pacientes em diálise para recomendações acerca da dosagem do medicamento (veja o item **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Especiais, Insuficiência renal**).

Em pacientes com clearance de creatinina inferior a 50 mL/min recebendo infusão de PRIVYMTRA®, pode ocorrer acúmulo do veículo intravenoso, hidroxipropilbetaciclodextrina. Monitorar de perto os níveis de creatinina sérica nesses pacientes.

Insuficiência Hepática

Não é requerido ajuste de dose de PRIVYMTRA® baseado em insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) a moderada (Child-Pugh Classe B). PRIVYMTRA® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C).

PRIVYMTRA® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada combinada com insuficiência renal moderada ou grave (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em populações específicas - Insuficiência Hepática**).

Preparação e Administração da Solução Intravenosa

PRIVYMTRA® solução para diluição para infusão é fornecido em frascos-ampolas de 30 mL de dose única contendo 240 mg (12 mL por frasco).

Os frascos-ampolas de PRIVYMTRA® são apenas para uso único. Descartar qualquer porção não utilizada.

Preparação

- PRIVYMTRA® deve ser diluído antes do uso intravenoso (IV).
- Antes da diluição, inspecionar o conteúdo do frasco quanto à descoloração e material particulado. PRIVYMTRA® solução para diluição para infusão é uma solução clara, incolor e pode conter algumas partículas pequenas translúcidas ou brancas relacionadas ao produto.
- Não use o frasco-ampola se a solução estiver turva, descolorida ou contiver material além de algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas.
- Não use PRIVYMTRA® injetável com bolsas para infusão e materiais do conjunto de infusão contendo poliuretano ou o plastificante dietilhexil ftalato (DEHP). Os materiais que não contêm ftalato também são contêm DEHP.
- Não agite o frasco-ampola de PRIVYMTRA®.
- Adicione dois frascos-ampolas de única dose para uma dose de 480 mg de 24 mL ou um frasco-ampola de única dose para uma dose de 240 mg de 12 mL de PRIVYMTRA® solução para diluição para infusão em uma bolsa para infusão de 250 mL contendo cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5% e misture gentilmente a bolsa. Não agite.
- Uma vez diluída, a solução de PRIVYMTRA® é clara e varia de incolor a amarela. Variações de cor dentro da faixa não afeta a qualidade do produto. A solução diluída deve ser inspecionada visualmente para material particulado e descoloração antes da administração.
- Descartar se a solução diluída estiver turva, descolorida ou contiver material além de algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas.

Armazenamento da Solução Diluída

- A solução diluída pode ser armazenada por até 24 horas em temperatura ambiente ou até 48 horas sob refrigeração de 2 a 8°C.
- Este tempo inclui o armazenamento da solução diluída na bolsa para infusão ao longo da duração da infusão.

Administração

- A solução diluída deve ser administrada através de um filtro em linha estéril PES de 0,2 micron ou 0,22 micron.

- Não administrar a solução diluída através de um filtro que não seja um filtro em linha estéril PES de 0,2 microm ou de 0,22 microm.
- Administrar somente como uma infusão intravenosa. Não administrar como uma injeção intravenosa ou bolus.
- Após a diluição, administrar PRIVYMTRA® via infusão intravenosa por cateter periférico ou cateter venoso central usando um tempo total de aproximadamente 60 minutos. Administrar todo o conteúdo da bolsa para infusão.

Diluentes, Medicamentos e Outros Materiais Compatíveis Usados para Administração Intravenosa

Diluentes Compatíveis

PRIVYMTRA® solução para diluição para infusão é compatível com soluções de cloreto de sódio 0,9% e dextrose 5%.

Medicamentos compatíveis

Um estudo foi conduzido para avaliar compatibilidade física de PRIVYMTRA® solução para diluição para infusão com medicamentos injetáveis. A compatibilidade foi determinada através de observação visual, turbidez e mensuração de material particulado. Os medicamentos compatíveis são listados a seguir.

PRIVYMTRA® não deve ser coadministrado através da mesma linha intravenosa (ou cânula) com outros medicamentos ou combinações de diluentes, exceto para os listados a seguir.

Os seguintes medicamentos compatíveis podem ser coadministrados com PRIVYMTRA® injetável, somente através de tubulação Y, quando ambos os medicamentos estiverem em cloreto de sódio 0,9%, de acordo com as instruções aprovadas dos respectivos medicamentos.

- ampicilina sódica
- ampicilina sódica/sulbactam sódico
- globulina antitumoral
- caspofungina
- daptomicina
- citrato de fentanila
- fluconazol
- furosemida
- insulina humana
- sulfato de magnésio
- metotrexato
- micafungina

Os seguintes medicamentos compatíveis podem ser coadministrados com PRIVYMTRA® injetável, somente através de tubulação Y, quando ambos os medicamentos estiverem em dextrose 5%, de acordo com as instruções aprovadas dos respectivos medicamentos.

- anfotericina B (complexo lipídico*)
- anidulafungina
- cefazolina sódica
- ceftarolina
- ceftriaxona sódica
- doripenem
- famotidina
- ácido fólico
- ganciclovir sódico
- succinato sódico de hidrocortisona
- sulfato de morfina
- hemitartrato de norepinefrina
- pantoprazol sódico
- cloreto de potássio
- fosfato de potássio
- tacrolimo
- telavancina
- tigeciclina

*A anfotericina B (complexo lipídico) é compatível com PRIVYMTRA®. Entretanto, a anfotericina B (lipossomal) é incompatível (veja o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Diluentes, Medicamentos e Outros Materiais Incompatíveis Usados para Administração Intravenosa).

Bolsas para infusão e Conjunto de Materiais para Infusão Compatíveis

PRIVYMTRA[®] é compatível com as seguintes bolsas para infusão e conjunto de materiais para infusão. Quaisquer bolsas para infusão ou conjunto de materiais para infusão não listados a seguir não devem ser utilizados.

Materiais de Bolsa para Infusão

Cloreto de polivinil (PVC), etileno vinil acetato (EVA) e poliolefina (polipropileno e polietileno).

Conjunto de Materiais para Infusão

PVC, polietileno (PE), polibutadieno (PBD), borracha de silicone (SR), copolímero de estireno–butadieno (SBC), copolímeros em bloco estireno–butadieno–estireno (SBS), poliestireno (PS).

Plastificantes

Tris (2-etilexil) trimelitato (TOTM), butil benzil ftalato (BBP).

Cateteres

Poliuretano radiopaco.

Diluentes, Medicamentos e Outros Materiais Incompatíveis Usados para Administração Intravenosa

Medicamentos Incompatíveis

PRIVYMTRA[®] solução para diluição para infusão é fisicamente incompatível com cloridrato de amiodarona, anfotericina B (lipossomal), aztreonam, cloridrato de cefepima, ciprofloxacino, ciclosporina, cloridrato de diltiazem, filgrastim, sulfato de gentamicina, levofloxacino, linezolida, lorazepam, cloridrato de midazolam, cloridrato de micofenolato de mofetila, ondansetrona, palonosetrona.

Bolsas para Infusão e Conjunto de Materiais para Infusão Incompatíveis

PRIVYMTRA[®] solução para diluição para infusão é incompatível com plastificantes dietilhexil ftalato (DEHP) e conjunto de tubulação de administração intravenosa contendo poliuretano.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em Estudos Clínicos

Adultos

Adultos receptores (R+) de um TCTH alogênico soropositivos para CMV

A segurança de PRIVYMTRA[®] foi avaliada em um estudo de Fase 3 (P001) randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual 565 indivíduos foram randomizados e tratados com PRIVYMTRA[®] (N = 373) ou placebo (N = 192) até a Semana 14 pós-transplante.

Os eventos adversos são aqueles reportados enquanto os indivíduos estavam na medicação de estudo ou dentro de duas semanas da conclusão/descontinuação do medicamento do estudo. O tempo médio para reportar os eventos adversos e anormalidades laboratoriais foi aproximadamente 22% maior no braço de PRIVYMTRA[®] comparado ao braço do placebo.

As taxas de eventos adversos ocorridas em pelo menos 10% dos indivíduos no grupo de PRIVYMTRA[®] e em uma frequência pelo menos 2% superior que o placebo estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6: Estudo P001 Todos os eventos adversos relatados em $\geq 10\%$ dos receptores de TCTH tratados com PRIVYMTRA[®] e em uma frequência pelo menos 2% superior que o placebo

Evento Adverso	PRIVYMTRA[®] (N = 373)	Placebo (N = 192)
náusea	27%	23%
diarreia	26%	24%
vômito	19%	14%
edema periférico	14%	9%
tosse	14%	10%
dor de cabeça	14%	9%
fadiga	13%	11%
dor abdominal	12%	9%

A reação de hipersensibilidade associada com dispneia moderada foi relatada em um indivíduo após a primeira infusão de PRIVYMTRA[®] injetável após a troca de PRIVYMTRA[®] comprimidos, levando à descontinuação do tratamento.

No geral, as proporções de indivíduos que descontinuaram a medicação do estudo devido a uma reação adversa em cada grupo foram semelhantes (4,8% PRIVYMTRA® vs 3,6% placebo). As reações adversas mais frequentemente relatadas que levaram a descontinuação de PRIVYMTRA® foram náusea (1,6%), vômito (0,8%) e dor abdominal (0,5%).

As seguintes reações adversas incomuns também foram relatadas: diminuição do apetite, disgeusia, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, espasmos musculares, aumento da creatinina sanguínea.

Eventos Adversos Cardíacos

A taxa de eventos adversos cardíacos (independentemente da causalidade avaliada pelo investigador) foi maior em indivíduos recebendo PRIVYMTRA® (13%) comparado a indivíduos recebendo placebo (6%). Os eventos adversos cardíacos mais comuns foram taquicardia (relatado em 4% dos indivíduos recebendo PRIVYMTRA® e em 2% dos indivíduos recebendo placebo) e fibrilação atrial (relatado em 3% dos indivíduos recebendo PRIVYMTRA® e em 1% dos indivíduos recebendo placebo). Entre esses indivíduos que experimentaram um ou mais eventos adversos cardíacos, 85% dos indivíduos recebendo PRIVYMTRA® e 92% dos indivíduos recebendo placebo tiveram eventos relatados como leves ou moderados em gravidade.

Anormalidades laboratoriais

No geral, a porcentagem de indivíduos com potenciais alterações clinicamente significantes nos valores laboratoriais (por exemplo, hematologia, bioquímica, função renal e hepática) foi semelhante nos grupos PRIVYMTRA® e placebo. Não houve diferenças na incidência ou tempo de enxerto entre os grupos PRIVYMTRA® e placebo.

Os biomarcadores de toxicidade testicular foram avaliados em indivíduos masculinos no estudo P001. As alterações da linha de base dos hormônios do sexo masculino (inibina B no soro, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e testosterona) foram semelhantes nos grupos PRIVYMTRA® e placebo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência com superdose humana com PRIVYMTRA®. Durante os estudos clínicos de Fase 1, 86 indivíduos saudáveis receberam doses na faixa de 720 mg/dia a 1440 mg/dia de PRIVYMTRA® por até 14 dias. O perfil de reação adversa foi semelhante ao da dose clínica de 480 mg/dia. Não há antídoto específico para a superdose com PRIVYMTRA®. No caso de superdose, é recomendado que o paciente seja monitorado para reações adversas e instituído tratamento sintomático apropriado.

Não se sabe se a diálise resultará em remoção significativa de PRIVYMTRA® da circulação sistêmica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0233

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

Site: msd.com.br

Fabricado por:

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)

Carlow, Irlanda

Embalado por:

Organon Heist bv

Heist-op-den-Berg, Bélgica

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

PRIVYMTRA_BU04_092019_IV_VPS



Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2020	4480642/20-6	1456 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	27/06/2022	Versão inicial de texto de bula	VP/ VPS	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 12 ML
			14/02/2023	0151909/23-3	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	24/03/2023	Dizeres Legais		
			Mesmo da submissão eletrônica	Mesmo da submissão eletrônica	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Mesmo da submissão eletrônica	Dizeres Legais		