

DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 115, cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

I. Indicația terapeutică

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la pacienții adulți și copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu vâsta ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]
- Copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg CMV-seropozitivi [R+]
- Pacienții care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- Administrare concomitentă cu pimozidă.
- Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.
- administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastatină.
- pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă

III. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie început după TCSH.

- Tratamentul poate să fie inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 28 zile după transplant. Tratamentul profilactic cu Letermovirum trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

În plus față de tratamentul inițial profilactic cu Letermovirum pentru 100 zile, profilaxia poate fi extinsă până la 200 zile după transplant pentru pacienții cu risc mare de reactivare a infecției CMV.

Mod de administrare:

- Tratamentul cu Letermovirus se administrează oral o dată pe zi, în doză de:
 - 480 mg pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 30 kg
 - 240 mg pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg și până la mai puțin de 30 kg.
- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Profilaxia prelungită cu Letermovirus până la 200 zile după transplant este benefică la unii pacienți cu risc rescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV.
- Conform studiului recent P040⁴, administrarea profilactică de Letermovirus poate fi făcută până la 200 zile.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacții adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacțiunilor cu alte medicamente
- Utilizarea Letermovirus concomitent cu anumite medicamente poate genera interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:
 - posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la Letermovirus.
 - scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care Letermovirus este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi (pentru pacienții care ar beneficia de doza recomandată de 480 mg pe zi)/120 mg, o dată pe zi (pentru pacienții care ar beneficia de doza recomandată de 240 mg pe zi).

- Dacă administrarea ciclosporinei este inițiată după începerea tratamentului cu Letermovirus, următoarea doză de Letermovirus trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi/120 mg o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu Letermovirus, doza următoare de Letermovirus trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi/240 mg o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de Letermovirus.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei de Letermovirus în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). Letermovirus nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală- Letermovirus nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă.

- Insuficiență renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de Letemovirum la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstrate la pacienții cu BRST.
- Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea Letemovirum la pacienți la care s-a efectuat TCSH cu greutatea corporală mai mică de 5 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interacțiuni medicamentoase

Letemovirum trebuie utilizat cu prudență concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil și chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă și/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după inițierea și după oprirea tratamentului cu Letemovirum, precum și după schimbarea căii de administrare a Letemovirum.

Letemovirum este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate. Ca urmare, pentru voriconazol și fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia. Letemovirum poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

Excipienți

Letemovirum conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu Letemovirum a fost întreruptă și s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

VI. Prescriptori: medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internării pacientului și ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog, medicul hematologie-oncologie pediatrică, medicul pediatru sau medicul de familie aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidență, în baza scrisorii medicale emisă de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menționa obligatoriu doza de administrare și numărul de zile de tratament cu Letemovirum ramase din durata recomandată de administrare de 200 zile după transplant.”