

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREVYMIS 240 mg филмирани таблетки

PREVYMIS 480 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

PREVYMIS 240 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg летермовир (letermovir).

PREVYMIS 480 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 480 mg летермовир (letermovir).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 240 mg съдържа 4 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка филмирана таблетка от 480 mg съдържа 6,4 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

PREVYMIS 240 mg филмирани таблетки

Жълта овална таблетка с размери 16,5 mm x 8,5 mm, с вдлъбнато релефно означение „591“ от едната страна и корпоративно лого от другата страна.

PREVYMIS 480 mg филмирани таблетки

Розова овална, двойноизпъкнала таблетка с размери 21,2 mm x 10,3 mm, с вдлъбнато релефно означение „595“ от едната страна и корпоративно лого от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PREVYMIS е показан за профилактика на реактивиране на цитомегаловирус (CMV) и заболяване при CMV-серопозитивни възрастни реципиенти [R+] на трансплантация на алогенни хемопоеични стволови клетки (Hematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT).

PREVYMIS е показан за профилактика на CMV заболяване при CMV-серонегативни възрастни, на които е извършена бъбречна трансплантация от CMV-серопозитивен донор [D+/R-].

Трябва да се има предвид официалното ръководство за правилна употреба на антивирусни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с PREVYMIS трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти, които са преминали трансплантация на алогенни хемопоетични стволови клетки или бъбречна трансплантация.

Дозировка

PREVYMIS се предлага също и под формата на концентрат за инфузионен разтвор (240 mg и 480 mg).

Таблетките и концентрата за инфузионен разтвор PREVYMIS могат да се използват взаимозаменяемо по преценка на лекаря и без да е необходимо коригиране на дозата.

Препоръчителната доза PREVYMIS е една таблетка от 480 mg веднъж дневно.

HSCT

PREVYMIS трябва да се започне след HSCT. PREVYMIS може да се започне в деня на трансплантацията и не по-късно от 28 дни след HSCT. PREVYMIS може да се започне преди или след присаждането. Профилактиката с PREVYMIS трябва да продължи за 100 дни след HSCT.

Продължителна профилактика с PREVYMIS над 100 дни след HSCT може да бъде от полза при някои пациенти с висок риск за късно реактивиране на CMV (вж. точка 5.1). Безопасността и ефикасността на PREVYMIS за повече от 200 дни не са проучени в клинични изпитвания.

Бъбречна трансплантация

PREVYMIS трябва да се започне в деня на трансплантацията и не по-късно от 7 дни след бъбречната трансплантация, и да продължи до ден 200 след трансплантацията.

Корекция на дозата

Ако PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, дозата на PREVYMIS трябва да се намали до 240 mg веднъж дневно (вж. точки 4.5 и 5.2).

- Ако циклоспорин се започне след началото на лечението с PREVYMIS, следващата доза на PREVYMIS трябва да се намали до 240 mg веднъж дневно.
- Ако циклоспорин се преустанови след началото на лечението с PREVYMIS, следващата доза на PREVYMIS трябва да се увеличи до 480 mg веднъж дневно.
- Ако приложението на циклоспорин се прекъсне временно поради високи нива на циклоспорин, не се налага корекция на дозата на PREVYMIS.

Пропусната доза

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат доза на PREVYMIS, следва да я вземат веднага щом се сетят. Ако не се сетят, докато настъпи времето за следващата доза, те следва да не взимат пропуснатата доза и да продължат с редовната схема на прием. Пациентите не трябва да удвояват следващата доза или да вземат повече от предписаната доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата на PREVYMIS въз основа на възрастта (вж. точки 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата на PREVYMIS при чернодробно увреждане в лека (Child-Pugh клас А) до умерена (Child-Pugh клас Б) степен. PREVYMIS не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в тежка (Child-Pugh клас С) степен (вж. точка 5.2).

Комбинирано чернодробно и бъбречно увреждане

PREVYMIS не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен в комбинация с бъбречно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата PREVYMIS при пациенти с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен. Не могат да бъдат направени препоръки относно дозирането при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), със или без диализа. Ефикасността и безопасността не са установени при пациенти с ESRD.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на PREVYMIS при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща цяла и може да се приема със или без храна. Таблетката не трябва да се разделя, раздробява или дъвче.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение с пимозид (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съпътстващо приложение с ерготаминови алкалоиди (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съпътстващо приложение с Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

Когато летермовир се комбинира с циклоспорин:

Съпътстващата употреба на дабигатран, аторвастатин, симвастатин, розувастатин или питавастатин е противопоказана (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване на CMV ДНК при HSCT реципиенти

При изпитване Фаза 3 (P001) безопасността и ефикасността на летермовир е установена при HSCT пациенти с отрицателен CMV ДНК тест преди започване на профилактиката. CMV ДНК се проследява на седмична база до Седмица 14 след трансплантацията и след това на всеки две седмици до Седмица 24. В случаите на клинично значими CMV ДНК в кръвта или заболяване, профилактиката с летермовир е преустановена и е започната стандартна превантивна терапия (PET) или лечение. При пациенти, чиято профилактика с летермовир е започната и впоследствие е установено, че CMV ДНК теста на изходно ниво е положителен, профилактиката следва да се продължи, ако не са изпълнени критериите за PET (вж. точка 5.1).

Риск от нежелани реакции или намален терапевтичен ефект поради лекарствени взаимодействия

Съпътстващата употреба на PREVYMIS и определени лекарствени продукти може да доведе до известни или потенциално значими взаимодействия с лекарствени продукти, някои от които могат да доведат до:

- възможни клинично значими нежелани реакции вследствие на по-голяма експозиция на съпътстващи лекарствени продукти или летермовир.
- значително намаляване на плазмените концентрации на съпътстващия лекарствен продукт, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на съпътстващия лекарствен продукт.

Вижте Таблица 1 за стъпки за предотвратяване или справяне с тези познати или потенциално значими взаимодействия с лекарствени продукти, включително и препоръки за дозиране (вж. точки 4.3 и 4.5).

Лекарствени взаимодействия

PREVYMIS трябва да се използва внимателно с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A с тесни терапевтични граници (напр. алфентанил, фентанил и хинидин), тъй като едновременното приложение може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на субстратите на CYP3A. Препоръчва се внимателно проследяване и/или корекция на дозата на едновременно прилаганите субстрати на CYP3A (вж. точка 4.5).

Обикновено се препоръчва повишено проследяване на циклоспорин, такролимус, сиролимус през първите 2 седмици след започване и спиране на летермовир (вж. точка 4.5), както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир.

Летермовир е умерен индуктор на ензимите и транспортерите. Индукцията може да доведе до понижени плазмени концентрации на някои метаболизирани и транспортирани лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Следователно се препоръчва терапевтично лекарствено мониториране (TDM) за вориконазол. Съпътстващата употреба на дабигатран трябва да се избягва поради риск от понижена ефикасност на дабигатран.

Летермовир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, транспортирани чрез OATP1B1/3, като например много от статините (вж. точка 4.5 и Таблица 1).

Помощни вещества

PREVYMIS съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обща информация за разликата в експозициите между схемите на прилагане на летермовир

-Очакваната плазмена експозиция на летермовир е различна в зависимост от приложената дозова схема (вж. таблицата в точка 5.2). Следователно, клиничните последствия от лекарствените взаимодействия на летермовир ще зависят от използваната схема на прилагане на летермовир и дали летермовир се комбинира с циклоспорин или не.

-Комбинацията от циклоспорин и летермовир може да доведе до по-изразени или допълнителни ефекти на съпътстващите лекарствени продукти в сравнение със самостоятелното прилагане на летермовир (вж. Таблица 1).

Ефект на други лекарствени продукти върху летермовир

Пътищата на елиминиране на летермовир *in vivo* са билиарна екскреция и глюкурониране. Относителното значение на тези пътища е неизвестно. Двата пътя на елиминиране включват активно поемане в хепатоцитите чрез транспортерите на чернодробно захващане OATP1B1/3. След захващането, глюкуронирането на летермовир се медира от UGT1A1 и 3. Летермовир също така е подложен на P-gp и BCRP медиран ефлукс в черния дроб и червата (вж. точка 5.2).

Индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими или транспортери

Едновременното приложение на PREVYMIS (със или без циклоспорин) със силни и умерени индуктори на транспортери (напр. P-gp) и/или ензими (напр. UGT) не се препоръчва, тъй като може да доведе до субтерапевтична експозиция на летермовир (вж. Таблица 1).

-Примери за силни индуктори включват рифампицин, фенитоин, карбамазепин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), рифабутин и фенобарбитал.

-Примери за умерени индуктори включват тиоридазин, модафинил, ритонавир, лопинавир, ефавиренц и етравирин.

Едновременното приложение с рифампицин води до първоначално повишаване на плазмените концентрации на летермовир (поради инхибиране на OATP1B1/3 и/или P-gp), което не е клинично значимо, последвано от клинично значимо понижаване на плазмените концентрации на летермовир (поради индукция на P-gp/UGT) при продължаващо едновременно приложение с рифампицин (вж. Таблица 1).

Допълнителни ефекти на други продукти върху летермовир, когато се комбинира с циклоспорин

Инхибитори на OATP1B1 или 3

Едновременното прилагане на PREVYMIS с лекарствени продукти, които са инхибитори на транспортерите OATP1B1/3 може да доведе до повишени плазмени концентрации на летермовир. Ако PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин (мощен инхибитор на OATP1B1/3), препоръчителната доза PREVYMIS е 240 mg веднъж дневно (вж. Таблица 1 и точки 4.2 и 5.2). Препоръчва се повишено внимание, ако други инхибитори на OATP1B1/3 са добавени към летермовир, комбиниран с циклоспорин.

-Примери за OATP1B1 инхибитори включват гемфиброзил, еритромицин, кларитромицин и някои протеазни инхибитори (атазанавир, симепревер).

Инхибитори на P-gp/BCRP

Резултатите *in vitro* показват, че летермовир е субстрат на P-gp/BCRP. Промените в плазмените концентрации на летермовир, дължащи се на инхибиране на P-gp/BCRP от итраконазол, не са клинично значими.

Ефект на летермовир върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, основно елиминирани чрез метаболизъм или повлияни от активен транспорт

Летермовир е общ индуктор *in vivo* на ензимите и транспортерите. Може да се очаква индукция, освен ако специфичен ензим или транспортер е също инхибиран (вж. по-долу). Следователно летермовир може потенциално да доведе до понижена плазмена експозиция и възможно понижена ефикасност на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които основно се елиминират чрез метаболизъм или чрез активен транспорт.

Големината на индукционния ефект зависи от пътя на въвеждане на летермовир и дали циклоспорин е използван едновременно. Пълният индукционен ефект може да се очаква след 10-14 дни лечение с летермовир. Времето, необходимо за достигане на стационарно състояние на специфичен засегнат лекарствен продукт, ще повлияе също времето, необходимо за достигане на пълния ефект на плазмените концентрации.

In vitro, летермовир е инхибитор на CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 и OAT3 при съответните концентрации *in vivo*. Наличните *in vivo* проучвания изследват нетния ефект върху CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 допълнително върху CYP2C19. Нетният ефект *in vivo* върху другите изброени ензими и транспортери е неизвестен. Подробна информация е представена по-долу.

Не е известно дали летермовир може да повлияе върху експозицията на пиперацилин/тазобактам, амфотерицин В и микафунгин. Потенциалното взаимодействие

между летермовир и тези лекарствени продукти не е проучено. Има теоретичен риск от понижена експозиция поради индукция, но големината на въздействието и клиничната значимост са неизвестни понастоящем.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A

Летермовир е умерен инхибитор на CYP3A *in vivo*. Едновременното приложение на PREVYMIS с перорален мидазолам (субстрат на CYP3A) води до 2-3 пъти повишени плазмени концентрации на мидазолам. Едновременното приложение на PREVYMIS може да доведе до клинично значимо повишаване на плазмените концентрации на едновременно прилаганите субстрати на CYP3A (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

-Примерите за такива лекарствени продукти включват някои имunosупресори (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус), инхибитори на HMG-CoA редуктазата и амиодарон (вж. Таблица 1). Пимозид и ерготаминови алкалоиди са противопоказани (вж. точка 4.3).

Големината на инхибиторния ефект на CYP3A зависи от пътя на въвеждане на летермовир и дали е използван едновременно циклоспорин.

Нетният ензимен инхибиторен ефект може да се достигне след 10-14 дни поради време-зависимото инхибиране и едновременната индукция. Времето, необходимо за достигане на стационарно състояние на специфичен лекарствен продукт, ще повлияе също времето, необходимо за достигане на пълния ефект на плазмените концентрации. При прекратяване на лечението, инхибиторният ефект ще отшуми за 10-14 дни. Ако е необходимо проследяване, препоръчва се то да се прави през първите 2 седмици след започване и спиране на летермовир (вж. точка 4.4), както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир.

Лекарствени продукти, транспортирани чрез OATP1B1/3

Летермовир е инхибитор на OATP1B1/3 транспортерите. Приложението на PREVYMIS може да доведе до клинично значимо повишаване на плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на OATP1B1/3.

-Примери за такива лекарствени продукти включват инхибитори на HMG-CoA редуктазата, фексофенадин, репаглинид и глибурид (вж. Таблица 1). Ефектът е по-изразен след интравенозно отколкото перорално приложение на летермовир, при сравняване схемите на прилагане на летермовир без циклоспорин.

Степента на инхибиране на OATP1B1/3 върху едновременно прилаганите лекарствени продукти вероятно е по-висока, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин (мощен инхибитор на OATP1B1/3). Това трябва да се обмисли, когато схемата на прилагане на летермовир е променена по време на лечение със субстрат на OATP1B1/3

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9 и/или CYP2C19

Едновременното приложение на PREVYMIS с вориконазол (субстрат на CYP2C19) води до значително понижени плазмени концентрации на вориконазол, което показва, че летермовир е индуктор на CYP2C19. Вероятно CYP2C9 също е индуциран. Летермовир има потенциал да намали експозицията на субстрати на CYP2C9 и/или CYP2C19 потенциално водещи до субтерапевтични нива.

-Примери за такива лекарствени продукти включват варфарин, вориконазол, диазепам, ланзопразол, омепразол, есомепразол, пантопразол, тилидин и толбутамид (вж. Таблица 1). Ефектът се очаква да бъде по-слабо изразен за перорално приложен летермовир без циклоспорин, отколкото интравенозно приложен летермовир със или без циклоспорин или перорално приложен летермовир с циклоспорин. Това трябва да се обмисли когато схемата на прилагане на летермовир е променена по време на лечение със субстрат на CYP2C9 или CYP2C19. Вижте също общата информация по-горе за индукцията по отношение времето на взаимодействие.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C8

Летермовир инхибира CYP2C8 *in vitro*, но може също така да индуцира CYP2C8 въз основа на неговия индукционен потенциал. Нетният ефект *in vivo* е неизвестен.

-Пример за лекарствен продукт, който се елиминира основно чрез CYP2C8 е репаглинид (вж. Таблица 1). Съпътстващото приложение на репаглинид и летермовир със или без циклоспорин не се препоръчва.

Лекарствени продукти, транспортирани чрез P-gr в червата

Летермовир е индуктор на чревния P-gr. Приложението на PREVYMIS може да доведе до клинично значимо понижаване на плазмените концентрации на едновременно приложените лекарствени продукти, които се транспортират в значителна степен чрез P-gr в червата, като например дабигатран и софосбувир.

Лекарствени продукти, метаболизирани чрез CYP2B6, UGT1A1 или транспортирани чрез BCRP или OATP2B1

Летермовир е основен индуктор *in vivo*, но също така се наблюдава, че той инхибира CYP2B6, UGT1A1, BCRP и OATP2B1 *in vitro*. Нетният ефект *in vivo* е неизвестен. Следователно плазмените концентрации на лекарствените продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери могат да се повишат или да се понижат, когато се прилагат едновременно с летермовир. Може да се препоръча допълнително проследяване; моля прочетете информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

-Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2B6, включват бупропион.

-Примери за лекарствени продукти, които се метаболизират чрез UGT1A1, са ралтегравир и долутегравир.

- Примери за лекарствени продукти, които се транспортират чрез BCRP, включват розувастатин и сулфасалазин.

- Пример за лекарствен продукт, който се транспортира чрез OATP2B1 е целипролол.

Лекарствени продукти, които се транспортират чрез бъбречния транспортер OAT3

In vitro данните показват, че летермовир е инхибитор на OAT3; следователно, летермовир може да бъде OAT3 инхибитор *in vivo*. Плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се транспортират чрез OAT3 могат да бъдат повишени.

- Примери за лекарствени продукти, които се транспортират чрез OAT3 включват ципрофлоксацин, тенофовир, имипенем и циластатин.

Обща информация

Ако се направят корекции на дозата на съпътстващите лекарствени продукти поради лечение с PREVYMIS, дозите трябва да бъдат коригирани след приключване на лечението с PREVYMIS. Също така може да се наложи корекция на дозата при смяна на пътя на въвеждане или имуносупресора.

Таблица 1 предоставя списък на установените или потенциално клинично значими лекарствени взаимодействия. Описаните лекарствени взаимодействия се основават на проучвания, проведени с PREVYMIS или на предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да възникнат при лечение с PREVYMIS (вж. точки 4.3, 4.4, 5.1 и 5.2).

Таблица 1: Взаимодействия и препоръки за дозиране с други лекарствени продукти. Таблицата не е изчерпателна, но предоставя примери на клинично значими взаимодействия. Вижте също общия текст относно взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ по-горе.

Освен ако не е посочено друго, проучванията за взаимодействие са проведени с перорален летермовир без циклоспорин. Потенциалът за взаимодействие и клиничните последици могат да бъдат различни, в зависимост от това дали летермовир е приложен перорално или интравенозно, и дали е приложен едновременно циклоспорин. Препоръката относно едновременното приложение трябва да се преразгледа при смяна на пътя на въвеждане или при смяна на имunosупресора.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Антибиотици		
нафцилин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Нафцилин може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и нафцилин.
Противогъбични		
флуконазол (400 mg единична доза)/летермовир (480 mg единична доза)	↔ флуконазол AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ летермовир AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Взаимодействието в стационарно състояние не е проучено Очаквания: ↔ флуконазол ↔ летермовир	Не се налага корекция на дозата.
итраконазол (200 mg веднъж дневно перорално)/летермовир (480 mg веднъж дневно перорално)	↔ итраконазол AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ летермовир AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Не се налага корекция на дозата.
позаконазол [‡] (300 mg единична доза)/летермовир(480 mg дневно)	↔ позаконазол AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Не се налага корекция на дозата.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
вориконазол [‡] (200 mg два пъти дневно)/летермовир (480 mg дневно)	↓ вориконазол AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19 индукция)	Ако е необходимо съпътстващо приложение, се препоръчва TDM за вориконазол по време на първите 2 седмици след започване или спиране на летермовир, както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир или смяна на имunosупресора.
Антимикобактериални средства		
рифабутин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Рифабутин може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и рифабутин.
рифампицин (600 mg единична доза перорално)/летермовир (480 mg единична доза перорално)	↔ летермовир AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (OATP1B1/3 и/или P-gp инхибиране)	Многократна доза рифампицин понижава плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и рифампицин.
(600 mg единична доза интравенозно)/летермовир (480 mg единична доза перорално)	↔ летермовир AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (OATP1B1/3 и/или P-gp инхибиране)	
(600 mg веднъж дневно перорално)/летермовир (480 mg веднъж дневно перорално)	↓ летермовир AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Сума от OATP1B1/3 и/или P-gp инхибиране и P-gp/UGT индукция)	
(600 mg веднъж дневно перорално (24 часа след рифампицин)) [§] / летермовир (480 mg веднъж дневно перорално)	↓ летермовир AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (P-gp/UGT индукция)	

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Антипсихотици		
тиоридазин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Тиоридазин може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и тиоридазин.
Ендотелин-рецепторни антагонисти		
бозентан	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Бозентан може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и бозентан.
Антивирусни средства		
ацикловир [‡] (400 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	↔ ацикловир AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Не се налага корекция на дозата.
валацикловир	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↔ валацикловир	Не се налага корекция на дозата.
Растителни продукти		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Жълтият кантарион може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Едновременното приложение на PREVYMIS и жълт кантарион е противопоказано.
Лекарствени продукти за HIV		
ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция) ↑ или ↓ ефавиренц (CYP2B6 инхибиране или индукция)	Ефавиренц може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и ефавиренц.
етравирин, невирапин, ритонавир, лопинавир	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Тези антивирусни средства може да понижат плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS с тези антивирусни средства.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
HMG-CoA редуктазни инхибитори		
аторвастатин [‡] (20 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	<p>↑ аторвастатин AUC 3,29 (2,84; 3,82) C_{max} 2,17 (1,76; 2,67)</p> <p>(CYP3A, OATP1B1/3 инхибиране)</p>	<p>Нежеланите събития, като миопатия, свързани със статини, трябва да бъдат внимателно проследявани. Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно, когато се прилага едновременно с PREVYMIS[#].</p> <p>Въпреки че не е проучено, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, очаква се степента на повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин да бъде по-голяма от тази при самостоятелен прием на PREVYMIS. Употребата на аторвастатин е противопоказана, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин.</p>
симвастатин, питавастатин, розувастатин	<p>Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ HMG-CoA редуктазни инхибитори</p> <p>(CYP3A, OATP1B1/3 инхибиране)</p>	<p>Летермовир може значително да повиши плазмените концентрации на тези статини. Не се препоръчва съпътстваща употреба с PREVYMIS самостоятелно.</p> <p>Употребата на статини е противопоказана, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин.</p>

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
флувастатин, правастатин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↑ HMG-CoA редуктазни инхибитори (OATP1B1/3 и/или BCRP инхибиране)	Летермовир може да повиши плазмените концентрации на статините. Може да се наложи понижаване на дозата на статина при едновременно прилагане на PREVYMIS с тези статини [#] . Нежелани събития, като миопатия, свързани със статини, трябва да бъдат внимателно проследявани. Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, не се препоръчва правастатин, докато за флувастатин може да се наложи понижаване на дозата [#] . Нежелани събития, като миопатия, свързани със статини, трябва да бъдат внимателно проследявани.
Имуносупресори		
циклоспорин (50 mg единична доза)/летермовир (240 mg дневно)	↑ циклоспорин AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A инхибиране)	Ако PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, дозата на PREVYMIS трябва да се намали до 240 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 5.1).
циклоспорин (200 mg единична доза)/летермовир (240 mg дневно)	↑ летермовир AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3 инхибиране)	Често проследяване на концентрациите на циклоспорин в кръвта трябва да се извършва по време на лечението, при смяна на пътя на въвеждане на PREVYMIS и при преустановяване на лечението с PREVYMIS, и съответно да се коригира дозата циклоспорин [#] .
микофенолат мофетил (1 g единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	↔ микофенолна киселина AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ летермовир AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Не се налага корекция на дозата.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
сиролимус [‡] (2 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	<p>↑ сиरोлимус AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(CYP3A инхибиране)</p> <p>Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↔ летермовир</p>	<p>Често проследяване на концентрациите на сиरोлимус в кръвта трябва да се извършва по време на лечението, при смяна на пътя на въвеждане на PREVYMIS и при преустановяване на лечението с PREVYMIS и дозата на сиролимус да се коригира съответно[#].</p> <p>Препоръчва се често проследяване на концентрациите на сиролимус при започване и прекратяване на едновременното прилагане на циклоспорин с PREVYMIS.</p> <p>Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, прочетете също информацията за предписване на сиролимус за специфични препоръки за дозиране при употреба на сиролимус с циклоспорин.</p> <p>Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, степента на повишаване на концентрациите на сиролимус може да е по-голяма в сравнение само с PREVYMIS.</p>
такролимус (5 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	<p>↑ такролимус AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(CYP3A инхибиране)</p>	<p>Често проследяване на концентрациите на такролимус в кръвта трябва да се извършва по време на лечението, при смяна на пътя на въвеждане на PREVYMIS и при преустановяване на лечението с PREVYMIS и дозата на такролимус да се коригира съответно[#].</p>
такролимус (5 mg единична доза)/летермовир (80 mg два пъти дневно)	<p>↔ летермовир AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1)</p>	

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Перорални контрацептиви		
етинилестрадиол(EE) (0,03 mg)/ левоноргестрел(LNG) [‡] (0,15 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Не се налага корекция на дозата.
Други системно действащи перорални контрацептивни стероиди	Риск от ↓ контрацептивни стероиди	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на други перорални контрацептивни стероиди и по този начин да повлияе тяхната ефикасност. Трябва да се избераат продукти, съдържащи EE и LNG, за да се осигури подходящ контрацептивен ефект с перорален контрацептив.
Антидиабетни лекарствени продукти		
репаглинид	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ или ↓ репаглинид (CYP2C8 индукция, CYP2C8 и OATP1B инхибиране)	Летермовир може да повиши или да понижи плазмените концентрации на репаглинид. (Нетният ефект е неизвестен). Не се препоръчва съпътстваща употреба. Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, очаква се плазмените концентрации на репаглинид да се повишат поради допълнително инхибиране на OATP1B от циклоспорин. Не се препоръчва съпътстваща употреба [#] .

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
глибурид	<p>Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↑ глибурид</p> <p>(OATP1B1/3 инхибиране CYP3A инхибиране, CYP2C9 индукция)</p>	<p>Летермовир може да повиши плазмените концентрации на глибурид.</p> <p>Често проследяване на концентрациите на глюкоза се препоръчва по време на първите 2 седмици след започване или спиране на летермовир, както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир.</p> <p>Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, моля, прочетете също информацията за предписване на глибурид за специфични препоръки за дозиране.</p>
Антиепилептични лекарствени продукти (вижте също общия текст)		
карбамазепин, фенобарбитал	<p>Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир</p> <p>(P-gp/UGT индукция)</p>	<p>Карбамазепин или фенобарбитал може да понижат плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и карбамазепин или фенобарбитал.</p>
фенитоин	<p>Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↓ летермовир</p> <p>(P-gp/UGT индукция)</p> <p>↓ фенитоин</p> <p>(CYP2C9/19 индукция)</p>	<p>Фенитоин може да понижи плазмените концентрации на летермовир.</p> <p>Летермовир може да понижи плазмените концентрации на фенитоин.</p> <p>Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и фенитоин.</p>

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Перорални антикоагуланти		
варфарин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ варфарин (CYP2C9 индукция)	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на варфарин. Трябва да се извършва често проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), когато варфарин се прилага едновременно с PREVYMIS [#] . Препоръчва се проследяване по време на първите 2 седмици след започване или спиране на летермовир, както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир или смяна на имunosупресора.
дабигатран	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ дабигатран (чревна P-гр индукция)	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на дабигатран и може да намали ефикасността на дабигатран. Трябва да се избягва съпътстващата употреба на дабигатран поради риска от понижена ефикасност на дабигатран. Дабигатран е противопоказан, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин.
Седативи		
мидазолам (1 mg единична доза интравенозно)/летермовир (240 mg веднъж дневно перорално) мидазолам (2 mg единична доза перорално)/летермовир (240 mg веднъж дневно перорално)	↑ мидазолам интравенозно: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) перорално: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (CYP3A инхибиране)	При едновременно приложение на PREVYMIS с мидазолам е необходимо внимателно клинично проследяване за респираторна депресия и/или продължителна седация. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам [#] . Повишаването на плазмената концентрация на мидазолам може да бъде по-голямо, когато мидазолам се прилага перорално с летермовир при клиничната доза отколкото при проучваната доза.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Опиоидни агонисти		
Примери: алфентанил, фентанил	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ CYP3A метаболизирани опиоиди (CYP3A инхибиране)	При едновременно приложение се препоръчва често проследяване на нежеланите реакции, свързани с тези лекарствени продукти. Може да е необходима корекция на дозата на CYP3A метаболизираните опиоиди [#] (вж. точка 4.4). Препоръчва се също проследяване ако се променя пътят на въвеждане. Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, степента на повишаване на плазмените концентрации на CYP3A метаболизирани опиоиди може да е по-голяма. При едновременно приложение на PREVYMIS в комбинация с циклоспорин и алфентанил или фентанил е необходимо внимателно клинично проследяване за респираторна депресия и/или продължителна седация. Прочетете съответната информация за предписване (вж. точка 4.4).
Антиаритмични лекарствени продукти		
амиодарон	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ амиодарон (основно инхибиране на CYP3A и инхибиране или индукция на CYP2C8)	Летермовир може да повиши плазмените концентрации на амиодарон. При едновременно приложение се препоръчва често проследяване на нежеланите реакции, свързани с амиодарон. Трябва да се извършва редовно проследяване на концентрациите на амиодарон, когато амиодарон се прилага едновременно с PREVYMIS [#] .
хинидин	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ хинидин (CYP3A инхибиране)	Летермовир може да повиши плазмените концентрации на хинидин. При приложение на PREVYMIS с хинидин е необходимо внимателно клинично проследяване. Моля, прочетете съответната информация за предписване [#] .

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Сърдечносъдови лекарствени продукти		
дигоксин [‡] (0,5 mg единична доза)/летермовир (240 mg два пъти дневно)	↔ дигоксин AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-гр индукция)	Не се налага корекция на дозата.
Инхибитори на протонната помпа		
омепразол	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↓ омепразол (индукция на CYP2C19) Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↔ летермовир	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на субстратите на CYP2C19. Може да е необходимо клинично проследяване и корекция на дозата.
пантопризол	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↓ пантопризол (възможно поради индукция на CYP2C19) Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↔ летермовир	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на субстратите на CYP2C19. Може да е необходимо клинично проследяване и корекция на дозата.
Средства, стимулиращи будното състояние		
модафинил	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-гр/UGT индукция)	Модафинил може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и модафинил.
<p>*Тази таблица не е изчерпателна.</p> <p>[†] ↓ =понижаване, ↑ =повишаване, ↔ =без клинично значима промяна</p> <p>[‡] Проучване на еднопосочно взаимодействие, оценяващо ефекта на летермовир върху съпътстващия лекарствен продукт.</p> <p>[§] Тези данни представят ефекта на рифампицин върху летермовир 24 часа след последната доза рифампицин.</p> <p>[#] Моля, прочетете съответната информация за предписване.</p>		

Педиатрична популация

Проучванията относно лекарствени взаимодействия са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на летермовир при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

PREVYMIS не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали летермовир се екскретира в кърмата.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на летермовир в млякото (вж. точка 5.3).

Рискът за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/ не се приложи терапията с PREVYMIS, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма ефект върху женския фертилитет при плъхове. Наблюдавани са необратима токсичност по отношение на тестисите и нарушение на фертилитета при мъжки плъхове, но не и при мъжки мишки или при мъжки маймуни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

PREVYMIS може да повлияе в малка степен способността за шофиране или работа с машини. Съобщени са умора и вертиго при някои пациенти по време на лечение с PREVYMIS, които могат да повлияят способността на пациента за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Оценката на безопасността на PREVYMIS е въз основа на три клинични изпитвания Фаза 3.

HSCT

При P001, 565 HSCT реципиенти получават PREVYMIS или плацебо до седмица 14 след трансплантацията, и са проследени за безопасност до седмица 24 след трансплантацията (вж. точка 5.1). Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при поне 1 % от участниците в групата с PREVYMIS и с честота по-голяма от плацебо, са: гадене (7,2%), диария (2,4%) и повръщане (1,9%). Най-често съобщаваните нежелани реакции, довели до прекъсване на приема на PREVYMIS, са: гадене (1,6%), повръщане (0,8%) и коремна болка (0,5%).

При P040, 218 HSCT реципиенти получават PREVYMIS или плацебо от седмица 14 (~100 дни) до седмица 28 (~200 дни) след HSCT и са проследени за безопасност до седмица 48 след HSCT (вж. точка 5.1). Съобщаваните нежелани реакции съответстват на профила на безопасност на PREVYMIS, описан в проучване P001.

Бъбречна трансплантация

При P002, 292 реципиенти на бъбречна трансплантация получават PREVYMIS до седмица 28 (~200 дни) след трансплантация (вж. точка 5.1).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са установени при пациенти, приемащи PREVYMIS в клинични изпитвания. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органна класификация и честота. Честотите са дефинирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с PREVYMIS

Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести	свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Нечести	намален апетит
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Нечести	дисгеузия, главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
Нечести	вертиго
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	гадене, диария, повръщане
Нечести	коремна болка
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Нечести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Нечести	мускулни спазми
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Нечести	повишен креатинин в кръвта
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Нечести	умора, периферен оток

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране с PREVYMIS при хора. По време на клинични изпитвания Фаза 1, 86 здрави участници получават дози в диапазона от 720 mg/ден до 1 440 mg/ден PREVYMIS за период до 14 дни. Профилът на нежеланите реакции е подобен на профила на клиничната доза 480 mg/ден. Няма специфичен антидот за предозиране с PREVYMIS. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да бъде проследяван за нежелани реакции и да се проведе подходящо симптоматично лечение.

Не е известно дали диализата ще доведе до значимо отстраняване на PREVYMIS от системното кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, директно действащи антивирусни средства, АТС код: J05AX18

Механизъм на действие

Летермовир инхибира комплекса CMV-ДНК терминаза, който се изисква за разцепване и опаковане на ДНК на вирусното потомство. Летермовир оказва влияние върху образуването на геноми с правилна дължина на единиците и се намесва при узряването на вириона.

Антивирусна активност

Средната стойност на EC₅₀ на летермовир срещу група клинични CMV изолати в модел на инфекция в клетъчна култура е 2,1 nM (диапазон от 0,7 nM до 6,1 nM, n=74).

Вирусна резистентност

В клетъчна култура

CMV гените UL51, UL56 и UL89 кодират субединици на CMV ДНК терминаза. CMV мутанти с намалена чувствителност към летермовир са потвърдени в клетъчна култура. Стойностите на EC₅₀ за рекомбинантни CMV мутанти, експресиращи субституции, съответстващи на pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) и pUL89 (N320H, D344E) са 1,6- до <10 пъти по-високи от тези за референтния вирус от див тип; тези субституции са малко вероятни да са клинично значими. Стойностите на EC₅₀ за рекомбинантни CMV мутанти, експресиращи pUL51 субституция A95V или pUL56 субституции N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S и R369T, са 10- до 9 300 пъти по-високи от тези за референтния вирус от див тип; някои от тези субституции се наблюдават при пациенти с неуспешна профилактика в клинични изпитвания (вижте по-долу).

В клинични изпитвания

В изпитване Фаза 2b, оценяващо дози летермовир 60, 120 или 240 mg/ден или плацебо за период до 84 дни при 131 HSCT реципиенти, е извършен анализ на ДНК секвенцията на избран участък от UL56 (аминокиселини 231 до 369) от проби, получени от 12 лекувани с летермовир участници, с неуспешна профилактика и за които са налични проби за анализ. Един участник (който е получил 60 mg/ден) има резистентен към летермовир генотипен вариант (GV) (V236M).

В изпитване Фаза 3 (P001) е извършен анализ на ДНК секвенцията на всички кодиращи участъци на UL56 и UL89 върху проби, получени от 40 лекувани с летермовир участници във FAS-популацията, с неуспешна профилактика и за които са налични проби за анализ. При двама участници е открита резистентност към летермовир GV, и двамата със субституции, съответстващи на pUL56. Един участник има субституция V236M, а другият участник има субституция E237G. Един допълнителен участник, с откриваема CMV ДНК на изходно ниво (и следователно не е във FAS-популацията) има pUL56 субституции, C325W и R369T, открити след преустановяване на лечението с летермовир.

В изпитване Фаза 3 (P040) е извършен анализ на ДНК секвенцията на всички кодиращи участъци на UL51, UL56 и UL89 върху проби, получени от 32 участници (независимо от групата на лечение), с неуспешна профилактика или ранно отпадане от изпитването, със CMV виремия. Няма субституции, свързани с резистентност към летермовир, установени над валидираната граница на изследването от 5 %.

В изпитване Фаза 3 (P002) е извършен анализ на ДНК секвенцията на всички кодиращи участъци на UL51, UL56 и UL89 върху проби, получени от 52 лекувани с летермовир участници със CMV заболяване или ранно отпадане от изпитването, със CMV виремия. Няма субституции, свързани с резистентност към летермовир, установени над валидираната граница на изследването от 5 %.

Кръстосана резистентност

Кръстосаната резистентност е малко вероятна при лекарствени продукти с различен механизъм на действие. Летермовир е напълно активен срещу вирусни популации със субституции, придаващи резистентност към CMV ДНК полимеразни инхибитори (ганцикловир, сидофовир и фоскарнет). Панел от рекомбинантни CMV щамове със субституции, придаващи резистентност към летермовир са напълно чувствителни към сидофовир, фоскарнет и ганцикловир, с изключение на рекомбинантни щамове с pUL56 E237G субституция, която придава 2,1-пъти понижаване в чувствителността на ганцикловир в сравнение с дивия тип.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на летермовир върху QTc интервала при интравенозни дози до 960 mg е оценен в рандомизирано, еднодозово, контролирано с плацебо и активно вещество (моксифлоксацин 400 mg перорално) в 4-периода, кръстосано изпитване върху QT интервала при 38 здрави участници. Летермовир не удължава QTc до каквато и да е клинично значима степен след интравенозна доза 960 mg при плазмени концентрации приблизително 2 пъти по-високи в сравнение с интравенозната доза 480 mg.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни CMV-серопозитивни реципиенти [R +] на трансплантация на алогенни хемопоетични стволови клетки

P001: Профилактика до седмица 14 (~100 дни) след HSCT

За да се оцени профилактиката с летермовир като превантивна стратегия срещу CMV инфекция или заболяване, ефикасността на летермовир е оценена в многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване Фаза 3 (P001) при възрастни CMV серопозитивни реципиенти [R +] на алогенна HSCT. Участниците са рандомизирани (2:1) да получават или летермовир в доза 480 mg веднъж дневно, коригирана до 240 mg, когато се прилага едновременно с циклоспорин, или плацебо. Рандомизацията е стратифицирана въз основа на мястото на изпитване и на риска (висок спрямо нисък) за реактивиране на CMV по време на включването в проучването. Летермовир е започнат след HSCT (ден 0-28 след HSCT) и продължен до 14-та седмица след HSCT. Летермовир се прилага или перорално, или интравенозно; дозата на летермовир е еднаква независимо от пътя на въвеждане. Участниците са наблюдавани до 24-та седмица след HSCT за първичната крайна точка за ефикасност с продължаване на проследяването до 48-та седмица след HSCT.

Участниците получават седмично проследяване на CMV ДНК до 14-тата седмица след HSCT и след това на всеки две седмици до 24-тата седмица след HSCT, при започване на стандартна превантивна терапия на CMV, ако количеството на CMV ДНК в кръвта е считано за клинично значимо. Участниците продължават проследяването до 48-та седмица след HSCT.

Сред 565 лекувани участници, 373 участници получават летермовир (включително 99 участници, които получават поне една интравенозна доза) и 192 получават плацебо (включително 48 участници, които получават поне една интравенозна доза). Медианата на времето до започването на летермовир е 9 дни след трансплантацията. Тридесет и седем процента (37%) от участниците са с присадка в началото. Медианата на възрастта е 54 години (диапазон: 18 до 78 години); 56 (15,0%) участници са на възраст 65 години или повече; 58% са мъже; 82% са от бялата раса; 10% са с азиатски произход; 2% са чернокожи или с африкански произход и 7% са с испански или латиноамерикански произход. На изходно ниво 50% от

участниците получават миелоаблативен режим, 52% получават циклоспорин и 42% получават такролимус. Най-често срещаните основни причини за трансплантация са остра миелоидна левкемия (38%), миелобластичен синдром (15%) и лимфом (13%). Дванадесет процента (12%) от участниците са позитивни за CMV ДНК при изходно ниво.

На изходно ниво 31% от участниците са изложени на висок риск от реактивиране, както е определено от един или повече от следните критерии: човешки левкоцитен антиген (Human Leucocyte Antigen, HLA)-свързан (брат или сестра) донор с най-малко едно несъответствие в един от следните три HLA-генни локуса: HLA-A, -B или -DR хаплоидентичен донор; несвързан донор с поне едно несъответствие в един от следните четири локуса на HLA-ген: HLA-A, -B, -C и -DRB1; използване на кръв от пъпна връв като източник на стволови клетки; използване на *ex vivo* присадки без Т-клетки; Степен 2 или по-сериозна болест на присадката срещу гостоприемник (Graft-Versus-Host Disease, GVHD), изискваща системни кортикостероиди.

Първична крайна точка за ефикасност

Първичната крайна точка за ефикасност на клинично значима CMV инфекция в P001 е определена като честотата на такова количество на CMV ДНК в кръвта, изискващо анти-CMV преемптивна терапия (pre-emptive therapy, PET) или появата на CMV асоциирано заболяване на основен орган. Използва се подходът „Не-завършил = Неуспех“ (NC = F), при който участници, които са преустановили изследването преди 24-та седмица след HSCT или са пропуснали крайна точка на 24-та седмица след HSCT, се считат за неуспех.

Летермовир показва по-добра ефикасност спрямо плацебо при анализа на първичната крайна точка, както е показано в Таблица 3. Изчислената разлика в лечението от -23,5% е статистически значима (едностранна *p*-стойност < 0,0001).

Таблица 3: P001: Резултати за ефикасност при реципиенти на HSCT (NC = F подход, FAS популация)

Параметър	Летермовир (N=325) n (%)	Плацебо (N=170) n (%)
Първична крайна точка за ефикасност (Процент на участниците, с неуспешна профилактика до 24-та седмица)	122 (37,5)	103 (60,6)
Причини за неуспех [†]		
Клинично значима инфекция със CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
Количество на CMV ДНК в кръвта, налагащо анти-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV асоциирано заболяване на основен орган	5 (1,5)	3 (1,8)
Отпаднали от изпитването	56 (17,2)	27 (15,9)
Пропуснали крайна точка	9 (2,8)	5 (2,9)
Разлика в лечението, коригирана за страта (летермовир-плацебо) [§]		
Разлика (95% CI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
<i>p</i> -стойност	< 0,0001	

Параметър	Летермовир (N=325) n (%)	Плацебо (N=170) n (%)
<p>† Категориите неуспех се изключват взаимно и се основават на йерархията на категориите в посочения ред.</p> <p>§ 95% CI и p-стойност за разликата в лечението като процент на отговор са изчислени с използване на коригиран за страта метод на Mantel-Haenszel, като разликата е претеглена по средната хармонична стойност на големината на извадката на рамо за всяка страта (висок или нисък риск). За обявяване на статистическа значимост се използва едностранна p-стойност $\leq 0,0249$.</p> <p>FAS = Пълен набор от анализи; FAS включва рандомизирани участници, които получават поне една доза от изпитваното лекарство и изключва участници с откриваема CMV ДНК на изходно ниво. Подход за обработка на липсващи стойности: Незавършил = Неуспех (NC = F) подход. При NC = F подходът, като неуспех се дефинират всички участници с клинично значима CMV инфекция или такива, които преждевременно са преустановили лечението си или са пропуснали крайна точка през периода на визитите до седмица 24 след трансплантацията.</p> <p>N=брой на участниците във всяка група на лечение.</p> <p>N (%)=Брой (процент) участници във всяка подкатегория.</p> <p>Бележка: Процентът участници с откриваема CMV вирусна ДНК на Ден 1, които развиват клинично значима CMV инфекция в групата на летермовир е 64,6% (31/48) в сравнение с 90,9% (20/22) в групата на плацебо до седмица 24 след HSCT. Изчислената разлика (95% CI за разликата) е -26,1% (-45,9%, -6,3%), с номинална едностранна p-стойност <0,0048.</p>		

Факторите, свързани с наличие на CMV ДНК в кръвта след 14-та седмица след HSCT при лекувани с летермовир участници, включват висок риск за реактивиране на CMV на изходно ниво, наличие на GVHD, употреба на кортикостероиди и донор с отрицателен серумен резултат за CMV.

Фигура 1: P001: Kaplan-Meier графика на времето за започване на анти-CMV PET или начало на CMV асоциирано заболяване на основен орган до 24-та седмица след трансплантацията при HSCT реципиенти (FAS популация)

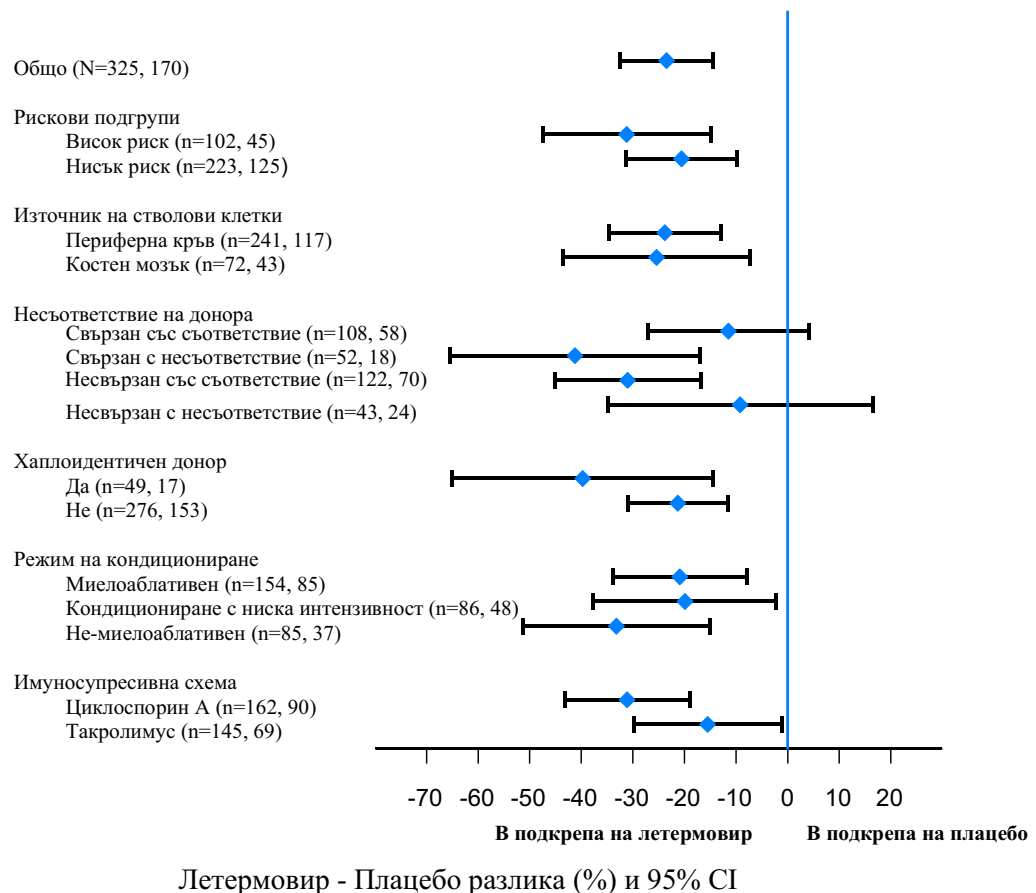


Брой участници в риск			
— Летермовир	325	270	212
- - - Плацебо	170	85	70

Няма разлики в честотата или времето за присаждане между PREVYMIS и плацебо групите.

Ефикасността в полза на летермовир си съответства сред подгрупите, включително тези с нисък и висок риск за реактивиране на CMV, режими на кондициониране и съпътстващи имunosупресивни схеми (вж. Фигура 2).

Фигура 2: P001: Forest графика на процента от участници, започващи анти-CMV PET или със CMV асоциирано заболяване на основен орган до 24-та седмица след HSCT от избрани подгрупи (NC = F подход, FAS популация)



NC=F, Незавършил=Неуспех. При NC = F подход, участници, които са преустановили участието си в проучването преди 24-та седмица след трансплантацията или са пропуснали резултата на 24-та седмица след трансплантацията, се считат за неуспех.

P040: Профилактика от седмица 14 (~100 дни) до седмица 28 (~200 дни) след HSCT
Ефикасността на удължаване на профилактиката с летермовир от седмица 14 (~100 дни) до седмица 28 (~200 дни) след HSCT при пациенти в риск от късна CMV инфекция и заболяване е оценена в многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване Фаза 3 (P040) при CMV-серопозитивни възрастни реципиенти [R+] на алогенни HSCT. Подходящите участници завършили профилактика с летермовир до ~100 дни след HSCT са рандомизирани (2:1) да получават летермовир или плацебо от седмица 14 до седмица 28 след HSCT. Участниците са наблюдавани до седмица 28 след HSCT за първичната крайна точка за ефикасност с продължаване на проследяването без лечение до седмица 48 след HSCT.

От 218 лекувани участници, 144 участници получават летермовир, а 74 получават плацебо. Медианата на възрастта е 55 години (диапазон: 20 до 74 години); 62 % са мъже; 79 % са от бялата раса; 11 % са с азиатски произход; 2 % са чернокожи и 10% са с испански или латиноамерикански произход. Най-често срещаните причини за трансплантация са остра миелоидна левкемия (42 %), остра лимфоцитна левкемия (15 %) и миелодиспластичен синдром (11 %).

При включване в проучването всички участници имат рискови фактори за късна CMV инфекция и заболяване, като 64 % имат два или повече рискови фактори. Рисковите фактори включват: HLA-свързан (брат или сестра) донор с най-малко едно несъответствие в един от следните три HLA- генни локуса: HLA-A, -B или -DR; хаплоидентичен донор; несвързан донор с поне едно несъответствие в един от следните четири локуса на HLA- ген: HLA-A, -B, -C

и -DRB1; използване на кръв от пъпна връв като източник на стволови клетки; използване на *ex vivo* присадки без Т-клетки; приемане на анти-тимоцит глобулин; приемане на алемтузумаб; системна употреба на преднизон (или еквивалент) при доза ≥ 1 mg/kg от телесно тегло дневно.

Първична крайна точка за ефикасност

Първичната крайна точка за ефикасност на P040 е определена като честотата на клинично значима CMV инфекция до седмица 28 след HSCT. Клинично значима CMV инфекция е определена или като появата на CMV асоциирано заболяване на основен орган, или започване на анти-CMV PET въз основа на документирана CMV виремия и клиничното състояние на участника. Използва се подходът „Наблюдаван Неуспех“ (Observed Failure (OF)), при който участниците, развили клинично значима CMV инфекция или преждевременно преустановили участието си в проучването, с виремия, се считат за неуспех.

Летермовир показва по-добра ефикасност спрямо плацебо при анализа на първичната крайна точка, както е показано в Таблица 4. Изчислената разлика в лечението от -16,1 % е статистически значима (едностранна р-стойност = 0,0005). Ефикасността в полза на летермовир си съответства сред подгрупите, въз основа на характеристиките на участниците (възраст, пол, раса) и рисковите фактори за късна CMV инфекция и заболяване.

Таблица 4: P040: Резултати за ефикасност при реципиенти на HSCT в риск от късна CMV инфекция и заболяване (OF подход, FAS популация)

Параметър	Летермовир (~200 дни летермовир) (N=144) n (%)	Плацебо (~100 дни летермовир) (N=74) n (%)
Неуспехи*	4 (2,8)	14 (18,9)
Клинично значима инфекция със CMV до седмица 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Започване на PET въз основа на документирана CMV виремия	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV асоциирано заболяване на основен орган	1 (0,7)	2 (2,7)
Отпаднали от проучването със CMV виремия преди седмица 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Разликата в лечението, коригирана за страта (летермовир (~200 дни летермовир)- плацебо (~100 дни летермовир))[‡]		
Разлика (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
р-стойност	0,0005	

* Категориите неуспех се изключват взаимно и се основават на йерархията на категориите в посочения ред.

[†] Клинично значима CMV инфекция е определена като CMV асоциирано заболяване на основен орган (доказано или вероятно) или започване на PET въз основа на документирана CMV виремия и клиничното състояние на участника.

[‡] 95% CI и р-стойност за разликата в лечението като процент на отговор са изчислени с използване на коригиран за страта метод на Mantel-Haenszel, коригиран за всяка група, като разликата е претеглена по средната хармонична стойност на големината на извадката на рамо за всяка страта (хаплоидентичен донор да или не). За обявяване на статистическа значимост се използва едностранна р-стойност $\leq 0,0249$.

Подход за обработка на липсващи стойности: „Наблюдаван Неуспех“ (OF) подход. При OF

подхода, като „неуспех“ са дефинирани всички участници развили клинично значима CMV инфекция или преждевременно преустановили участието си в проучването със CMV вирусемия от седмица 14 (~100 дни) до седмица 28 (~200 дни) след HSCT.

N= брой участници във всяка група на лечение.

n (%)=Брой (процент) участници във всяка подкатегория.

P002: Възрастни CMV- серонегативни реципиенти на бъбречна трансплантация от CMV- серопозитивен донор [D+/R-]

За да се оцени профилактиката с летермовир като превантивна стратегия срещу CMV заболяване при реципиенти на бъбречна трансплантация, ефикасността на летермовир е оценена в многоцентрово, двойносляпо, активно контролирано със сравнителен продукт клинично изпитване за неинферорност Фаза 3 (P002) при възрастни реципиенти на бъбречна трансплантация с висок риск [D+/R-]. Участниците са рандомизирани (1:1) да получават или летермовир, или валганцикловир. Летермовир е прилаган съпътстващо с ацикловир. Валганцикловир е прилаган съпътстващо с плацебо-ацикловир. Рандомизацията е стратифицирана въз основа на употреба или не на високоцитолитична антилимфоцитна имунотерапия по време на индукцията. Приложението на летермовир или валганцикловир започва между ден 0 и ден 7 след бъбречната трансплантация и продължава до седмица 28 (~200 дни) след трансплантацията. Участниците са наблюдавани до седмица 52 след трансплантацията.

От 589 лекувани участници 292 участници получават летермовир и 297 получават валганцикловир. Медианата на възрастта е 51 години (диапазон: 18 до 82 години); 72% са мъже; 84% са от бялата раса; 2% са с азиатски произход; 9% са чернокожи; 17% са с испански или латиноамерикански произход и 60% получават бъбрек от трупен донор. Най-често срещаните основни причини за трансплантация са вродена кистозна болест на бъбрека (17%), хипертония (16%), и диабет/диабетната нефропатия (14%).

Първична крайна точка за ефикасност

Първичната крайна точка за ефикасност на P002 е честотата на CMV заболяване (CMV асоциирано заболяване на основен орган или CMV синдром, потвърдено от независима комисия за оценка) до седмица 52 след трансплантацията. Използва се подходът OF, при който участниците, които са отпаднали преждевременно от проучването по някаква причина или при които липсват данни във времевата точка, не се считат за неуспех.

Летермовир показва не по-малка ефикасност от валганцикловир при анализа на първичната крайна точка, както е показано в Таблица 5.

Таблица 5: P002 Резултати за ефикасност при реципиенти на бъбречна трансплантация (OF подход, FAS популация)

Параметър	Летермовир (N=289) n (%)	Валганцикловир (N=297) n (%)
CMV заболяване* до седмица 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Разликата в лечението, коригирана за страта (летермовир-валганцикловир) [†] Разлика (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* случаи на CMV заболяване потвърдени от независима комисия за оценка.

[†] 95% CI за разликите в процента на отговор са изчислени с използване на коригиран за страта метод на Mantel-Haenszel, като разликата е претеглена по средната хармонична стойност на

големината на извадката на рамо за всяка страта (употребата или не на високоцитолитична, антилимфоцитна имунотерапия по време на индукцията).

‡ Въз основа на граница за не по-малка ефикасност 10% летермовир е с не по-малка ефикасност от валганцикловир.

Подход за обработка на липсващи стойности: „Наблюдаван Неуспех“ (OF) подход. При OF подхода, участниците, които преждевременно са преустановили участието си в проучването по някаква причина, не се считат неуспех.

Бележка: На рандомизираните участници в групата на летермовир е прилаган ацикловир за профилактика на херпес симплекс вирус (*herpes simplex virus*, HSV) и варицела зостер вирус (*varicella zoster virus*, VZV) инфекция. На участниците, рандомизирани в групата на валганцикловир е прилаган плацебо-ацикловир.

N = брой участници във всяка група на лечение.

n (%) = Брой (процент) участници във всяка подкатегория.

Ефикасността е сравнима във всички подгрупи, включително пол, възраст, раса, регион и употреба или не на високо цитолитична, антилимфоцитна имунотерапия по време на индукцията.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с PREVYMIS в една или повече подгрупи на педиатричната популация при профилактика на цитомегаловирусна инфекция (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави участници фармакокинетиката на летермовир е характеризирана след перорално и интравенозно приложение. Експозицията на летермовир се увеличава в по-голяма степен в сравнение с пропорционално увеличение на дозата както при перорално, така и при интравенозно приложение. Вероятно механизмът е насищане/автоинхибиране на OATP1B1/3. Фармакокинетиката на летермовир е характеризирана също така след перорално и интравенозно приложение при реципиенти на HSCT (Таблица 6) и след перорално приложение при реципиенти на бъбречна трансплантация (Таблица 7).

Здрави участници

Средните геометрични стойности в стационарно състояние на AUC и C_{max} са 71 500 ng•hr/ml и 13 000 ng/ml, съответно, при 480 mg перорален прием на летермовир веднъж дневно.

Летермовир достига стационарно състояние за 9 до 10 дни, като коефициента на кумулиране е 1,2 за AUC и 1 за C_{max} .

HSCT реципиенти

AUC на летермовир се изчислява, като се използват популационни фармакокинетични анализи, използвайки данни от P001 Фаза 3 (вж. Таблица 6). Разликите в експозицията в различните схеми на лечение не са клинично значими; ефикасността е постоянна в рамките на диапазона от експозиции, наблюдавани в P001.

Таблица 6: Стойности на AUC (ng·hr/ml) на летермовир при HSCT реципиенти

Схема на лечение	Медиана (90% прогнозен интервал) *
480 mg перорално, без циклоспорин	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg интравенозно, без циклоспорин	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg перорално, с циклоспорин	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg интравенозно, с циклоспорин	70 300 (46 200; 106 000)
* Post-hoc популационни прогнози от популационния PK анализ с данни от Фаза 3	

Реципиенти на бъбречна трансплантация

AUC на летермовир се изчислява чрез популационен фармакокинетичен анализ, като се използват данните от P002 Фаза 3 (вж. Таблица 7). Установена е съответстваща ефикасност в рамките на диапазона на експозициите, наблюдавани в P002.

Таблица 7: Стойности на AUC на летермовир (ng·hr/ml) при реципиенти на бъбречна трансплантация

Схема на лечение	Медиана (90% прогнозен интервал)*
480 mg перорално, без циклоспорин	62,200 (28,900; 145,000)
240 mg перорално, с циклоспорин	57,700 (26,900; 135,000)
* Медианите и 90 % прогнозни интервали се основават на симулации, използване на Фаза 3 популационния PK модел с интериндивидуална вариабилност. Бележка: PK на летермовир не е проучена след i.v. приложение при реципиенти на бъбречна трансплантация; въпреки това, очакваната AUC след i.v. приложение е подобна на прогнозираната от модела AUC след i.v. приложение при HSCT реципиенти (Таблица 6).	

Абсорбция

Летермовир се абсорбира бързо с медиана на време до максимална плазмена концентрация (T_{max}) от 1,5 до 3,0 часа и намалява двуфазно. При HSCT реципиенти, е изчислено, че бионаличността на летермовир е приблизително 35% при 480 mg перорално приложен летермовир без циклоспорин, веднъж дневно. Изчислено е, че интериндивидуалната вариабилност на бионаличността е приблизително 37%. При реципиенти на бъбречна трансплантация е изчислено, че бионаличността на летермовир е приблизително 60% при 480 mg летермовир, приложен перорално веднъж дневно без циклоспорин.

Ефект на циклоспорин

При HSCT реципиенти едновременното приложение на циклоспорин повишава плазмените концентрации на летермовир поради инхибиране на OATP1B. Изчислено е, че бионаличността на летермовир е приблизително 85% при 240 mg перорален летермовир веднъж дневно, едновременно приложен с циклоспорин при пациенти.

Ако летермовир се прилага едновременно с циклоспорин, препоръчителната доза летермовир е 240 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Ефект на храната

При здрави участници пероралното приложение на 480 mg единична доза летермовир със стандартно хранене с високо съдържание на мазнини и високо калорично хранене няма ефект върху общата експозиция (AUC) и води до приблизително 30% увеличение на пиковите нива (C_{max}) на летермовир. Летермовир може да се прилага перорално със или без храна, както е направено в клиничните изпитвания (вж. точка 4.2).

Разпределение

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, средният обем на разпределение в стационарно състояние се оценява на 45,5 l след интравенозно приложение при HSCT реципиенти.

Летермовир се свързва екстензивно (98,2%) с човешките плазмени протеини, независимо от диапазона на концентрации (3 до 100 mg/l), оценени *in vitro*. При ниски концентрации се наблюдава известна сатурация. Разпределението на летермовир между кръв и плазма е 0,56 и е независимо от диапазона на концентрации (0,1 до 10 mg/l), оценени *in vitro*.

В предклинични проучвания за разпределение, летермовир се разпределя между органите и тъканите, като най-високи концентрации са наблюдавани в стомашно-чревния тракт, жлъчния канал и черния дроб и ниски концентрации в мозъка.

Биотрансформация

По-голямата част от свързаните с летермовир компоненти в плазмата са непроменено изходно вещество (96,6%). В плазмата не се откриват основни метаболити. Летермовир е частично елиминиран чрез глюкурониране, медирано от UGT1A1/1A3.

Елиминиране

Средният привиден терминален полуживот на летермовир е приблизително 12 часа при 480 mg летермовир, приложен интравенозно при здрави участници. Основните пътища на елиминиране на летермовир са билиарна екскреция, както и глюкурониране. Процесът включва чернодробно захващане от транспортерите OATP1B1 и 3, последвано от UGT1A1/3 катализирано глюкурониране.

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, привидният клирънс (CL) на летермовир в стационарно състояние се оценява на 4,84 l/час след интравенозно приложение на 480 mg при HSCT реципиенти. Интериндивидуалната вариабилност на CL се оценява на 24,6%.

Екскреция

След перорално приложение на радиоактивно белязан летермовир, 93,3% от радиоактивността се открива във фецеса. По-голямата част от летермовир се екскретира от жлъчката като непроменено изходно вещество с малко количество (6% от дозата) като ацил-глюкуронид, метаболит, във фецеса. Ацил-глюкуронид е нестабилен във фецеса. Екскрецията на летермовир в урината е незначителна (< 2% от дозата).

Фармакокинетика при специални популации

Чернодробно увреждане

AUC на несвързан летермовир е приблизително 81% и 4 пъти по-висока при участници с чернодробно увреждане в умерена (клас B по Child-Pugh [CP-B], скор 7-9) и тежка (клас C по Child-Pugh [CP-C] скор 10-15) степен, в сравнение със здрави участници. Промените в експозицията на летермовир при участници с чернодробно увреждане в умерена степен не са клинично значими.

Изразеното увеличение на експозицията на несвързан летермовир се очаква при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен, комбинирано с бъбречно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Клинично проучване при популация с бъбречно увреждане

AUC на несвързан летермовир е приблизително 115 и 81% по-висока при участници с бъбречно увреждане в умерена (eGFR от 31 до 56,8 ml/min/1,73 m²) и тежка (eGFR от 11,9 до 28,1 ml/min/1,73 m²) степен, в сравнение със здрави участници. Промените в експозицията на летермовир поради бъбречно увреждане в умерена или тежка степен не се считат за клинично значими. Участниците с ESRD не са проучени.

След бъбречна трансплантация (P002)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ AUC на летермовир е приблизително 12%, 27% и 35% по-висока при участници съответно с лека (CrCl по-висок от или равен на 60 до по-малко от 90 ml/min), умерена (CrCl по-висок от или равен на 30 до по-малко от 60 ml/min) и тежка (CrCl по-висок от или равен на 15 до по-малко от 30 ml/min) степен на бъбречно увреждане в сравнение с участници с CrCl по-висок или равен на 90 ml/min. Тези промени не се считат за клинично значими.

Тегло

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи при здрави участници, AUC на летермовир се оценява че е с 18,7% по-ниска при участници с тегло 80-100 kg в сравнение с участници с тегло 67 kg. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при реципиенти на бъбречна трансплантация (P002) AUC на летермовир се оценява като 26% по-ниска при участници с тегло повече от 80 kg в сравнение с участници с тегло по-малко или равно на 80 kg. Тези разлики не са от клинично значение.

Раса

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи при здрави участници, AUC на летермовир се оценява че е с 33,2% по-висока при азиатци в сравнение с бялата раса. Тази промяна не е от клинично значение.

Пол

Няма разлика във фармакокинетиката на летермовир при жени в сравнение с мъже въз основа на популационните фармакокинетични анализи.

Старческа възраст

Няма ефект на възрастта върху фармакокинетиката на летермовир въз основа на популационните фармакокинетични анализи. Не се налага корекция на дозата въз основа на възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Необратимата токсичност по отношение на тестисите се отбелязва само при плъхове при системни експозиции (AUC) ≥ 3 пъти в сравнение с експозицията при хора при препоръчителната доза за хора (RHD). Тази токсичност се характеризира с дегенерация на семенните каналчета, олигоспермия и клетъчен дебрис в епидидимите, с намалено тегло на тестисите и епидидимите. Няма токсичност по отношение на тестисите при плъхове при експозиции (AUC), подобни на експозициите при хора при RHD. Токсичност по отношение на тестисите не е наблюдавана при мишки и маймуни при най-високите изследвани дози, при експозиции до 4 пъти и 2 пъти по-голяма от експозицията при хора при RHD. Значимостта за хора не е известна.

Известно е, че хидроксипропилбетадекс може да причини вакуолизация на бъбреците при плъхове, когато се прилага интравенозно в дози по-високи от 50 mg/kg/ден. Вакуолизация се наблюдава в бъбреците на плъхове, на които е приложен летермовир интравенозно, в състав с 1 500 mg/kg/ден от циклодекстриновото помощно вещество хидроксипропилбетадекс.

Карциногенеза

6-месечно перорално проучване за канцерогенност при RasH2 трансгенни мишки (Tg.RasH2) не показва данни за значима за хората туморогенеза до най-високите изследвани дози - 150 mg/kg/ден и 300 mg/kg/ден съответно при мъжки и женски животни.

Мутагенеза

Летермовир не е генотоксичен в серия от *in vitro* или *in vivo* анализи, включително анализи за микробиална мутагенеза, хромозомни аберации в клетки от яйчник на китайски хамстер и в *in vivo* микронуклеарен тест на мишка.

Репродукция

Фертилитет

В проучванията за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове не са наблюдавани ефекти на летермовир върху женския фертилитет. При мъжки плъхове са наблюдавани намалена концентрация на спермата, намалена подвижност на сперматозоидите и намален фертилитет при системни експозиции ≥ 3 пъти AUC при хора при RHD (вж. Обща токсичност).

При маймуни, на които е прилаган летермовир, няма данни за токсичност по отношение на тестисите въз основа на хистопатологична оценка, измерване на размера на тестисите, анализ на кръвните хормони (фоликулостимулиращ хормон, инхибин В и тестостерон) и оценка на сперматозоидите (брой на сперматозоидите, мотилитет и морфология) при системни експозиции приблизително 2 пъти AUC при хора на RHD.

Развитие

При плъхове се наблюдава токсичност за майката (включително намаляване на наддаването на тегло) при 250 mg/kg/ден (приблизително 11 пъти AUC при RHD); в потомството са наблюдавани намаляване на феталното тегло със забавена осификация, леко едематозни фетуси и повишена честота на скъсена пъпна връв и на промени и малформации в гръбначните прешлени, ребрата и таза. Не са наблюдавани ефекти върху майката или развитието на потомството при дози от 50 mg/kg/ден (приблизително 2,5 пъти AUC при RHD).

При зайци се наблюдава токсичност за майката (включително смъртност и аборти) при 225 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти AUC при RHD); в поколението се наблюдава повишена честота на малформации и промени в прешлените и ребрата.

В проучване за пре- и постнатално развитие, летермовир се прилага перорално при бременни плъхове. Не е наблюдавана токсичност за развитието до най-високата проучена степен на експозиция (2 пъти AUC при RHD).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)

Повидон (E1201)

Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (само за таблетки от 480 mg) (E172)
Карнаубски восък (E903)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки от 28x1 таблетки в перфорирани блистери с единични дози от полиамид/алуминий/PVC-алуминий.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1245/001
EU/1/17/1245/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 януари 2018 г.
Дата на последно подновяване: 24 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREVYMIS 240 mg концентрат за инфузионен разтвор

PREVYMIS 480 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

PREVYMIS 240 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 240 mg (12 ml на флакон) летермовир (letermovir).

Всеки ml съдържа 20 mg летермовир (letermovir).

PREVYMIS 480 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 480 mg (24 ml на флакон) летермовир (letermovir).

Всеки ml съдържа 20 mg летермовир (letermovir).

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 23 mg (1 mmol) натрий във флакон с 240 mg.

Този лекарствен продукт съдържа 46 mg (2 mmol) натрий във флакон с 480 mg.

Всяка доза 240 mg (12 ml флакон) от този лекарствен продукт съдържа 1 800 mg хидроксипропилбетадекс (циклодекстрин).

Всяка доза 480 mg (24 ml флакон) от този лекарствен продукт съдържа 3 600 mg хидроксипропилбетадекс (циклодекстрин).

За допълнителна информация вижте точка 4.2.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Прозрачна, безцветна течност

pH между 7 и 8

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PREVYMIS е показан за профилактика на реактивиране на цитомегаловирус (CMV) и заболяване при CMV-позитивни възрастни реципиенти [R+] на трансплантация на алогенни хемопоетични стволови клетки (Hematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT).

PREVYMIS е показан за профилактика на CMV заболяване при CMV-серонегативни възрастни, на които е извършена бъбречна трансплантация от CMV-серопозитивен донор [D+/R-].

Трябва да се има предвид официалното ръководство за правилна употреба на антивирусни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с PREVYMIS трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти, които са преминали трансплантация на алогенни хемопоетични стволови клетки или бъбречна трансплантация.

Дозировка

PREVYMIS се предлага също и за перорално приложение (240 mg и 480 mg филмирани таблетки).

Таблетките и концентрата за инфузионен разтвор PREVYMIS могат да се използват взаимозаменяемо по преценка на лекаря и без да е необходимо коригиране на дозата.

Препоръчителната доза PREVYMIS е 480 mg веднъж дневно.

HSCT

PREVYMIS трябва да се започне след HSCT. PREVYMIS може да се започне в деня на трансплантацията и не по-късно от 28 дни след HSCT. PREVYMIS може да се започне преди или след присаждането. Профилактиката с PREVYMIS трябва да продължи за 100 дни след HSCT.

Продължителна профилактика с PREVYMIS над 100 дни след HSCT може да бъде от полза при някои пациенти с висок риск за късно реактивиране на CMV (вж. точка 5.1). Безопасността и ефикасността на PREVYMIS за повече от 200 дни не са проучени в клинични изпитвания.

Бъбречна трансплантация

PREVYMIS трябва да се започне в деня на трансплантацията и не по-късно от 7 дни след бъбречната трансплантация, и да продължи до ден 200 след трансплантацията.

Корекция на дозата

Ако PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, дозата на PREVYMIS трябва да се намали до 240 mg веднъж дневно (вж. точки 4.5 и 5.2).

- Ако циклоспорин се започне след началото на лечението с PREVYMIS, следващата доза на PREVYMIS трябва да се намали до 240 mg веднъж дневно.
- Ако циклоспорин се преустанови след началото на лечението с PREVYMIS, следващата доза на PREVYMIS трябва да се увеличи до 480 mg веднъж дневно.
- Ако приложението на циклоспорин се прекъсне временно поради високи нива на циклоспорин, не се налага корекция на дозата на PREVYMIS.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приложи на пациента възможно най-скоро. Ако е време за следващата доза, прескочете пропуснатата доза и продължете по редовната схема. Не удвоявайте следващата доза или не давайте повече от предписаната доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата на PREVYMIS въз основа на възрастта (вж. точки 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата на PREVYMIS при чернодробно увреждане в лека (Child-Pugh клас А) до умерена (Child-Pugh клас Б) степен. PREVYMIS не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в тежка (Child-Pugh клас С) степен (вж. точка 5.2).

Комбинирано чернодробно и бъбречно увреждане

PREVYMIS не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен в комбинация с бъбречно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата PREVYMIS при пациенти с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен. Не могат да бъдат направени препоръки относно дозирането при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), със или без диализа. Ефикасността и безопасността не са установени при пациенти с ESRD.

Концентратът за инфузионен разтвор PREVYMIS съдържа хидроксипропилбетадекс. Предполагаемата клинична експозиция на хидроксипропилбетадекс с интравенозно приложен летермовир се очаква да бъде приблизително 3 600 mg/ден при доза 480 mg летермовир. Липсват случаи на увреждане на бъбреците, причинено от хидроксипропилбетадекс при проучвания при хора с интравенозно приложен летермовир с продължителност на лечението до 47 дни. При пациенти с бъбречно увреждане в умерена или тежка степен (креатининов клирънс по-малко от 50 ml/min), получаващи PREVYMIS, може да настъпи кумулация на хидроксипропилбетадекс (вж. точка 5.3). Нивата на серумния креатинин трябва да се проследяват внимателно при тези пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на PREVYMIS при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Само за интравенозно приложение.

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор изисква разреждане (вж. точка 6.6) преди приложение.

Разреденият разтвор PREVYMIS трябва да се прилага през стерил вграден филтър от полиетерсулфон (PES) с размер 0,2 микрона или 0,22 микрона. Не прилагайте разреждения разтвор през филтър, различен от стерил вграден филтър от PES с размер 0,2 микрона или 0,22 микрона.

PREVYMIS трябва да се прилага само като интравенозна инфузия. PREVYMIS не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

След разреждане PREVYMIS трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез периферен или централен венозен катетър за общо време приблизително 60 минути. Цялото съдържание на интравенозния сак трябва да се приложи.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Съпътстващо приложение с пимозид (вж. точки 4.4 и 4.5). Съпътстващо приложение с ерготаминови алкалоиди (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съпътстващо приложение с Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

Когато летермовир се комбинира с циклоспорин:

Съпътстващата употреба на дабигатран, аторвастатин, симвастатин, розувастатин или питавастатин е противопоказана (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване на CMV ДНК при HSCT реципиенти

При изпитване Фаза 3 (P001) безопасността и ефикасността на летермовир е установена при HSCT пациенти с отрицателен CMV ДНК тест преди започване на профилактиката. CMV ДНК се проследява на седмична база до Седмица 14 след трансплантацията и след това на всеки две седмици до Седмица 24. В случаите на клинично значими CMV ДНК в кръвта или заболяване, профилактиката с летермовир е преустановена и е започната стандартна превантивна терапия (PET) или лечение. При пациенти, чиято профилактика с летермовир е започната и впоследствие е установено, че CMV ДНК теста на изходно ниво е положителен, профилактиката следва да се продължи, ако не са изпълнени критериите за PET (вж. точка 5.1).

Риск от нежелани реакции или намален терапевтичен ефект поради лекарствени взаимодействия

Съпътстващата употреба на PREVYMIS и определени лекарствени продукти може да доведе до известни или потенциално значими взаимодействия с лекарствени продукти, някои от които могат да доведат до:

- възможни клинично значими нежелани реакции вследствие на по-голяма експозиция на съпътстващи лекарствени продукти или летермовир.
- значително намаляване на плазмените концентрации на съпътстващия лекарствен продукт, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на съпътстващия лекарствен продукт.

Вижте Таблица 1 за стъпки за предотвратяване или справяне с тези познати или потенциално значими взаимодействия с лекарствени продукти, включително и препоръки за дозиране (вж. точки 4.3 и 4.5).

Лекарствени взаимодействия

PREVYMIS трябва да се използва внимателно с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A с тесни терапевтични граници (напр. алфентанил, фентанил и хинидин), тъй като едновременното приложение може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на субстратите на CYP3A. Препоръчва се внимателно проследяване и/или корекция на дозата на едновременно прилаганите субстрати на CYP3A (вж. точка 4.5).

Обикновено се препоръчва повишено проследяване на циклоспорин, такролимус, сиролимус през първите 2 седмици след започване и спиране на летермовир (вж. точка 4.5), както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир.

Летермовир е умерен индуктор на ензимите и транспортерите. Индукцията може да доведе до понижени плазмени концентрации на някои метаболизирани и транспортирани лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Следователно се препоръчва терапевтично лекарствено мониториране (TDM) за вориконазол. Съпътстващата употреба на дабигатран трябва да се избягва поради риск от понижена ефикасност на дабигатран.

Летермовир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, транспортирани чрез OATP1B1/3, като например много от статините (вж. точка 4.5 и Таблица 1).

Приложение през стерилен вграден филтър от PES с размер 0,2 или 0,22 микрона

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици, свързани с продукта. Приложението на разределения разтвор PREVYMIS винаги изисква употребата на стерилен вграден филтър от PES с размер 0,2 или 0,22 микрона, независимо от това дали тези частици, свързани с продукта са видими във флакона или разределения разтвор (вж. точки 4.2 и 6.6).

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 23 mg (или 1 mmol) натрий във флакон с 240 mg, които са еквивалентни на 1,15% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 46 mg (или 2 mmol) натрий във флакон с 480 mg, еквивалентни на 2,30% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Циклодекстрин

Този лекарствен продукт съдържа 1 800 mg хидроксипропилбетадекс (циклодекстрин) във флакон от 12 ml (240 mg доза).

Този лекарствен продукт съдържа 3 600 mg хидроксипропилбетадекс (циклодекстрин) във флакон от 24 ml (480 mg доза).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обща информация за разликата в експозициите между схемите на прилагане на летермовир

-Очакваната плазмена експозиция на летермовир е различна в зависимост от приложената дозова схема (вж. таблицата в точка 5.2). Следователно, клиничните последствия от лекарствените взаимодействия на летермовир ще зависят от използваната схема на прилагане на летермовир и дали летермовир се комбинира с циклоспорин или не.

-Комбинацията от циклоспорин и летермовир може да доведе до по-изразени или допълнителни ефекти на съпътстващите лекарствени продукти в сравнение със самостоятелното прилагане на летермовир (вж. Таблица 1).

Ефект на други лекарствени продукти върху летермовир

Пътищата на елиминиране на летермовир *in vivo* са билиарна екскреция и глюкурониране. Относителното значение на тези пътища е неизвестно. Двата пътя на елиминиране включват активно поемане в хепатоцитите чрез транспортерите на чернодробно захващане OATP1B1/3. След захващането, глюкуронирането на летермовир се медира от UGT1A1 и 3. Летермовир също така е подложен на P-gp и BCRP медиран ефлукс в черния дроб и червата (вж. точка 5.2).

Индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими или транспортери

Едновременното приложение на PREVYMIS (със или без циклоспорин) със силни и умерени индуктори на транспортери (напр. P-gp) и/или ензими (напр. UGT) не се препоръчва, тъй като може да доведе до субтерапевтична експозиция на летермовир (вж. Таблица 1).

-Примери за силни индуктори включват рифампицин, фенитоин, карбамазепин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), рифабутин и фенобарбитал.

-Примери за умерени индуктори включват тиоридазин, модафинил, ритонавир, лопинавир, ефавиренц и етравирин.

Едновременното приложение с рифампицин води до първоначално повишаване на плазмените концентрации на летермовир (поради инхибиране на OATP1B1/3 и/или P-gp), което не е клинично значимо, последвано от клинично значимо понижаване на плазмените концентрации

на летермовир (поради индукция на P-gp/UGT) при продължаващо едновременно приложение с рифампицин (вж. Таблица 1).

Допълнителни ефекти на други продукти върху летермовир, когато се комбинира с циклоспорин

Инхибитори на OATP1B1 или 3

Едновременното прилагане на PREVYMIS с лекарствени продукти, които са инхибитори на транспортерите OATP1B1/3 може да доведе до повишени плазмени концентрации на летермовир. Ако PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин (мощен инхибитор на OATP1B1/3), препоръчителната доза PREVYMIS е 240 mg веднъж дневно (вж. Таблица 1 и точки 4.2 и 5.2). Препоръчва се повишено внимание, ако други инхибитори на OATP1B1/3 са добавени към летермовир, комбиниран с циклоспорин.

- Примери за OATP1B1 инхибитори включват гемфиброзил, еритромицин, кларитромицин и някои протеазни инхибитори (атазанавир, симепрепир).

Инхибитори на P-gp/BCRP

Резултатите *in vitro* показват, че летермовир е субстрат на P-gp/BCRP. Промените в плазмените концентрации на летермовир, дължащи се на инхибиране на P-gp/BCRP от итраконазол, не са клинично значими.

Ефект на летермовир върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, основно елиминирани чрез метаболизъм или повлияни от активен транспорт

Летермовир е общ индуктор *in vivo* на ензимите и транспортерите. Може да се очаква индукция, освен ако специфичен ензим или транспортер е също инхибиран (вж. по-долу). Следователно летермовир може потенциално да доведе до понижена плазмена експозиция и възможно понижена ефикасност на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които основно се елиминират чрез метаболизъм или чрез активен транспорт.

Големината на индукционния ефект зависи от пътя на въвеждане на летермовир и дали циклоспорин е използван едновременно.

Пълният индукционен ефект може да се очаква след 10-14 дни лечение с летермовир. Времето, необходимо за достигане на стационарно състояние на специфичен засегнат лекарствен продукт, ще повлияе също времето, необходимо за достигане на пълния ефект на плазмените концентрации.

In vitro, летермовир е инхибитор на CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 и OAT3 при съответните концентрации *in vivo*. Наличните *in vivo* проучвания изследват нетния ефект върху CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 допълнително върху CYP2C19. Нетният ефект *in vivo* върху другите изброени ензими и транспортери е неизвестен. Подробна информация е представена по-долу.

Не е известно дали летермовир може да повлияе върху експозицията на пиперацилин/тазобактам, амфотерицин В и микафунгин. Потенциалното взаимодействие между летермовир и тези лекарствени продукти не е проучено. Има теоретичен риск от понижена експозиция поради индукция, но големината на въздействието и клиничната значимост са неизвестни понастоящем.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A

Летермовир е умерен инхибитор на CYP3A *in vivo*. Едновременното приложение на PREVYMIS с перорален мидазолам (субстрат на CYP3A) води до 2-3 пъти повишени плазмени концентрации на мидазолам. Едновременното приложение на PREVYMIS може да доведе до клинично значимо повишаване на плазмените концентрации на едновременно прилаганите субстрати на CYP3A (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

-Примерите за такива лекарствени продукти включват някои имunosупресори (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус), инхибитори на HMG-CoA редуктазата и амиодарон (вж. Таблица 1). Пимозид и ерготаминови алкалоиди са противопоказани (вж. точка 4.3).

Големината на инхибиторния ефект на CYP3A зависи от пътя на въвеждане на летермовир и дали е използван едновременно циклоспорин.

Нетният ензимен инхибиторен ефект може да се достигне след 10-14 дни поради време-зависимото инхибиране и едновременната индукция. Времето, необходимо за достигане на стационарно състояние на специфичен лекарствен продукт, ще повлияе също времето, необходимо за достигане на пълния ефект на плазмените концентрации. При прекратяване на лечението, инхибиторният ефект ще отшуми за 10-14 дни. Ако е необходимо проследяване, препоръчва се то да се прави през първите 2 седмици след започване и спиране на летермовир (вж. точка 4.4), както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир.

Лекарствени продукти, транспортирани чрез OATP1B1/3

Летермовир е инхибитор на OATP1B1/3 транспортерите. Приложението на PREVYMIS може да доведе до клинично значимо повишаване на плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на OATP1B1/3.

-Примери за такива лекарствени продукти включват инхибитори на HMG-CoA редуктазата, фексофенадин, репаглинид и глибурид (вж. Таблица 1). Ефектът е по-изразен след интравенозно отколкото перорално приложение на летермовир, при сравняване схемите на прилагане на летермовир без циклоспорин.

Степента на инхибиране на OATP1B1/3 върху едновременно прилаганите лекарствени продукти вероятно е по-висока, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин (мощен инхибитор на OATP1B1/3). Това трябва да се обмисли, когато схемата на прилагане на летермовир е променена по време на лечение със субстрат на OATP1B1/3

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9 и/или CYP2C19

Едновременното приложение на PREVYMIS с вориконазол (субстрат на CYP2C19) води до значително понижени плазмени концентрации на вориконазол, което показва, че летермовир е индуктор на CYP2C19. Вероятно CYP2C9 също е индуциран. Летермовир има потенциал да намали експозицията на субстрати на CYP2C9 и/или CYP2C19 потенциално водещи до субтерапевтични нива.

-Примери за такива лекарствени продукти включват варфарин, вориконазол, диазепам, ланзопразол, омепразол, есомепразол, пантопразол, тилидин и толбутамид (вж. Таблица 1). Ефектът се очаква да бъде по-слабо изразен за перорално приложен летермовир без циклоспорин, отколкото интравенозно приложен летермовир със или без циклоспорин или перорално приложен летермовир с циклоспорин. Това трябва да се обмисли когато схемата на прилагане на летермовир е променена по време на лечение със субстрат на CYP2C9 или CYP2C19. Вижте също общата информация по-горе за индукцията по отношение времето на взаимодействие.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C8

Летермовир инхибира CYP2C8 *in vitro*, но може също така да индуцира CYP2C8 въз основа на неговия индукционен потенциал. Нетният ефект *in vivo* е неизвестен.

-Пример за лекарствен продукт, който се елиминира основно чрез CYP2C8 е репаглинид (вж. Таблица 1). Съпътстващото приложение на репаглинид и летермовир със или без циклоспорин не се препоръчва.

Лекарствени продукти, транспортирани чрез P-гр в червата

Летермовир е индуктор на чревния P-гр. Приложението на PREVYMIS може да доведе до клинично значимо понижаване на плазмените концентрации на едновременно приложените лекарствени продукти, които се транспортират в значителна степен чрез P-гр в червата, като например дабигатран и софосбувир.

Лекарствени продукти, метаболизиращи чрез CYP2B6, UGT1A1 или транспортирани чрез BCRP или OATP2B1

Летермовир е основен индуктор *in vivo*, но също така се наблюдава, че той инхибира CYP2B6, UGT1A1, BCRP и OATP2B1 *in vitro*. Нетният ефект *in vivo* е неизвестен. Следователно плазмените концентрации на лекарствените продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери могат да се повишат или да се понижат, когато се прилагат едновременно с летермовир. Може да се препоръча допълнително проследяване; моля прочетете информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

-Примери за лекарствени продукти, които се метаболизиращи чрез CYP2B6, включват бупропион.

-Примери за лекарствени продукти, които се метаболизиращи чрез UGT1A1, са ралтегравир и долутегравир.

- Примери за лекарствени продукти, които се транспортират чрез BCRP, включват розувастатин и сулфасалазин.

- Пример за лекарствен продукт, който се транспортира чрез OATP2B1 е целипролол.

Лекарствени продукти, които се транспортират чрез бъбречния транспортер OAT3

In vitro данните показват, че летермовир е инхибитор на OAT3; следователно, летермовир може да бъде OAT3 инхибитор *in vivo*. Плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се транспортират чрез OAT3 могат да бъдат повишени.

- Примери за лекарствени продукти, които се транспортират чрез OAT3 включват ципрофлоксацин, тенофовир, имипенем и циластатин.

Обща информация

Ако се направят корекции на дозата на съпътстващите лекарствени продукти поради лечение с PREVYMIS, дозите трябва да бъдат коригирани след приключване на лечението с PREVYMIS. Също така може да се наложи корекция на дозата при смяна на пътя на въвеждане или имunosупресора.

Таблица 1 предоставя списък на установените или потенциално клинично значими лекарствени взаимодействия. Описаните лекарствени взаимодействия се основават на проучвания, проведени с PREVYMIS или на предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да възникнат при лечение с PREVYMIS (вж. точки 4.3, 4.4, 5.1 и 5.2).

Таблица 1: Взаимодействия и препоръки за дозиране с други лекарствени продукти.
Таблицата не е изчерпателна, но предоставя примери на клинично значими взаимодействия. Вижте също общия текст относно взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ по-горе.

Освен ако не е посочено друго, проучванията за взаимодействие са проведени с перорален летермовир без циклоспорин. Потенциалът за взаимодействие и клиничните последици могат да бъдат различни, в зависимост от това дали летермовир е приложен перорално или интравенозно, и дали е приложен едновременно циклоспорин. Препоръката относно едновременното приложение трябва да се преразгледа при смяна на пътя на въвеждане или при смяна на имunosупресора.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Антибиотици		
нафцилин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Нафцилин може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и нафцилин.
Противогъбични		
флуконазол (400 mg единична доза)/летермовир (480 mg единична доза)	↔ флуконазол AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ летермовир AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Взаимодействието в стационарно състояние не е проучено Очаквания: ↔ флуконазол ↔ летермовир	Не се налага корекция на дозата.
итраконазол (200 mg веднъж дневно перорално)/летермовир (480 mg веднъж дневно перорално)	↔ итраконазол AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ летермовир AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Не се налага корекция на дозата.
позаконазол [‡] (300 mg единична доза)/летермовир(480 mg дневно)	↔ позаконазол AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Не се налага корекция на дозата.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
вориконазол [‡] (200 mg два пъти дневно)/летермовир (480 mg дневно)	↓ вориконазол AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19 индукция)	Ако е необходимо съпътстващо приложение, се препоръчва TDM за вориконазол по време на първите 2 седмици след започване или спиране на летермовир, както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир или смяна на имunosупресора.
Антимикобактериални средства		
рифабутин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Рифабутин може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и рифабутин.
рифампицин		
(600 mg единична доза перорално)/летермовир (480 mg единична доза перорално)	↔ летермовир AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (OATP1B1/3 и/или P-gp инхибиране)	Многократна доза рифампицин понижава плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и рифампицин.
(600 mg единична доза интравенозно)/летермовир (480 mg единична доза перорално)	↔ летермовир AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (OATP1B1/3 и/или P-gp инхибиране)	
(600 mg веднъж дневно перорално)/летермовир (480 mg веднъж дневно перорално)	↓ летермовир AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Сума от OATP1B1/3 и/или P-gp инхибиране и P-gp/UGT индукция)	
(600 mg веднъж дневно перорално (24 часа след рифампицин)) [§] /летермовир (480 mg веднъж дневно перорално)	↓ летермовир AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (P-gp/UGT индукция)	

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Антипсихотици		
тиоридазин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Тиоридазин може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и тиоридазин.
Ендотелин-рецепторни антагонисти		
бозентан	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Бозентан може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и бозентан.
Антивирусни средства		
ацикловир [‡] (400 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	↔ ацикловир AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Не се налага корекция на дозата.
валацикловир	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↔ валацикловир	Не се налага корекция на дозата.
Растителни продукти		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Жълтият кантарион може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Едновременното приложение на PREVYMIS и жълт кантарион е противопоказано.
Лекарствени продукти за HIV		
ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция) ↑ или ↓ ефавиренц (CYP2B6 инхибиране или индукция)	Ефавиренц може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и ефавиренц.
етравирин, невирапин, ритонавир, лопинавир	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-gp/UGT индукция)	Тези антивирусни средства може да понижат плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS с тези антивирусни средства.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
HMG-CoA редуктазни инхибитори		
аторвастатин [‡] (20 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	↑ аторвастатин AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3 инхибиране)	Нежеланите събития, като миопатия, свързани със статини, трябва да бъдат внимателно проследявани. Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно, когато се прилага едновременно с PREVYMIS [#] . Въпреки че не е проучено, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, очаква се степента на повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин да бъде по-голяма от тази при самостоятелен прием на PREVYMIS. Употребата на аторвастатин е противопоказана, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин.
симвастатин, питавастатин, розувастатин	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ HMG-CoA редуктазни инхибитори (CYP3A, OATP1B1/3 инхибиране)	Летермовир може значително да повиши плазмените концентрации на тези статини. Не се препоръчва съпътстваща употреба с PREVYMIS самостоятелно. Употребата на статини е противопоказана, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
флувастатин, правастатин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↑ HMG-CoA редуктазни инхибитори (OATP1B1/3 и/или BCRP инхибиране)	Летермовир може да повиши плазмените концентрации на статините. Може да се наложи понижаване на дозата на статина при едновременно прилагане на PREVYMIS с тези статини [#] . Нежелани събития, като миопатия, свързани със статини, трябва да бъдат внимателно проследявани. Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, не се препоръчва правастатин, докато за флувастатин може да се наложи понижаване на дозата [#] . Нежелани събития, като миопатия, свързани със статини, трябва да бъдат внимателно проследявани.
Имуносупресори		
циклоспорин (50 mg единична доза)/летермовир (240 mg дневно)	↑ циклоспорин AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A инхибиране)	Ако PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, дозата на PREVYMIS трябва да се намали до 240 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 5.1).
циклоспорин (200 mg единична доза)/летермовир (240 mg дневно)	↑ летермовир AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3 инхибиране)	Често проследяване на концентрациите на циклоспорин в кръвта трябва да се извършва по време на лечението, при смяна на пътя на въвеждане на PREVYMIS и при преустановяване на лечението с PREVYMIS, и съответно да се коригира дозата циклоспорин [#] .
микофенолат мофетил (1 g единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	↔ микофенолна киселина AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ летермовир AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Не се налага корекция на дозата.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
сиролимус [‡] (2 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	<p>↑ сиरोлимус AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(CYP3A инхибиране)</p> <p>Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↔ летермовир</p>	<p>Често проследяване на концентрациите на сиरोлимус в кръвта трябва да се извършва по време на лечението, при смяна на пътя на въвеждане на PREVYMIS и при преустановяване на лечението с PREVYMIS и дозата на сиролимус да се коригира съответно[#].</p> <p>Препоръчва се често проследяване на концентрациите на сиролимус при започване и прекратяване на едновременното прилагане на циклоспорин с PREVYMIS.</p> <p>Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, прочетете също информацията за предписване на сиролимус за специфични препоръки за дозиране при употреба на сиролимус с циклоспорин.</p> <p>Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, степента на повишаване на концентрациите на сиролимус може да е по-голяма в сравнение само с PREVYMIS.</p>
такролимус (5 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	<p>↑ такролимус AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(CYP3A инхибиране)</p>	<p>Често проследяване на концентрациите на такролимус в кръвта трябва да се извършва по време на лечението, при смяна на пътя на въвеждане на PREVYMIS и при преустановяване на лечението с PREVYMIS и дозата на такролимус да се коригира съответно[#].</p>
такролимус (5 mg единична доза)/летермовир (80 mg два пъти дневно)	<p>↔ летермовир AUC 1,02 (0,97; 1,07) C_{max} 0,92 (0,84; 1,00)</p>	

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Перорални контрацептиви		
етинилестрадиол(EE) (0,03 mg)/ левоноргестрел(LNG) [‡] (0,15 mg единична доза)/летермовир (480 mg дневно)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Не се налага корекция на дозата.
Други системно действащи перорални контрацептивни стероиди	Риск от ↓ контрацептивни стероиди	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на други перорални контрацептивни стероиди и по този начин да повлияе тяхната ефикасност. Трябва да се избераат продукти, съдържащи EE и LNG, за да се осигури подходящ контрацептивен ефект с перорален контрацептив.
Антидиабетни лекарствени продукти		
репаглинид	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ или ↓ репаглинид (CYP2C8 индукция, CYP2C8 и OATP1B инхибиране)	Летермовир може да повиши или да понижи плазмените концентрации на репаглинид. (Нетният ефект е неизвестен). Не се препоръчва съпътстваща употреба. Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, очаква се плазмените концентрации на репаглинид да се повишат поради допълнително инхибиране на OATP1B от циклоспорин. Не се препоръчва съпътстваща употреба [#] .

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
глибурид	<p>Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↑ глибурид</p> <p>(OATP1B1/3 инхибиране CYP3A инхибиране, CYP2C9 индукция)</p>	<p>Летермовир може да повиши плазмените концентрации на глибурид.</p> <p>Често проследяване на концентрациите на глюкоза се препоръчва по време на първите 2 седмици след започване или спиране на летермовир, както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир.</p> <p>Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, моля, прочетете също информацията за предписване на глибурид за специфични препоръки за дозиране.</p>
Антиепилептични лекарствени продукти (вижте също общия текст)		
карбамазепин, фенобарбитал	<p>Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир</p> <p>(P-gp/UGT индукция)</p>	<p>Карбамазепин или фенобарбитал може да понижат плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и карбамазепин или фенобарбитал.</p>
фенитоин	<p>Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↓ летермовир</p> <p>(P-gp/UGT индукция)</p> <p>↓ фенитоин</p> <p>(CYP2C9/19 индукция)</p>	<p>Фенитоин може да понижи плазмените концентрации на летермовир.</p> <p>Летермовир може да понижи плазмените концентрации на фенитоин.</p> <p>Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и фенитоин.</p>

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Перорални антикоагуланти		
варфарин	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ варфарин (CYP2C9 индукция)	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на варфарин. Трябва да се извършва често проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), когато варфарин се прилага едновременно с PREVYMIS [#] . Препоръчва се проследяване по време на първите 2 седмици след започване или спиране на летермовир, както и след смяна на пътя на въвеждане на летермовир или смяна на имunosупресора.
дабигатран	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ дабигатран (чревна P-гр индукция)	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на дабигатран и може да понижи ефикасността на дабигатран. Трябва да се избягва съпътстващата употреба на дабигатран поради риска от понижена ефикасност на дабигатран. Дабигатран е противопоказан, когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин.
Седативи		
мидазолам (1 mg единична доза интравенозно)/летермовир (240 mg веднъж дневно перорално) мидазолам (2 mg единична доза перорално)/летермовир (240 mg веднъж дневно перорално)	↑ мидазолам интравенозно: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) перорално: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (CYP3A инхибиране)	При едновременно приложение на PREVYMIS с мидазолам е необходимо внимателно клинично проследяване за респираторна депресия и/или продължителна седация. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам [#] . Повишаването на плазмената концентрация на мидазолам може да бъде по-голямо, когато мидазолам се прилага перорално с летермовир при клиничната доза отколкото при проучваната доза.

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Опиоидни агонисти		
Примери: алфентанил, фентанил	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ CYP3A метаболизирани опиоиди (CYP3A инхибиране)	При едновременно приложение се препоръчва често проследяване на нежеланите реакции, свързани с тези лекарствени продукти. Може да е необходима корекция на дозата на CYP3A метаболизираните опиоиди [#] (вж. точка 4.4). Препоръчва се също проследяване ако се променя пътят на въвеждане. Когато PREVYMIS се прилага едновременно с циклоспорин, степента на повишаване на плазмените концентрации на CYP3A метаболизирани опиоиди може да е по-голяма. При едновременно приложение на PREVYMIS в комбинация с циклоспорин и алфентанил или фентанил е необходимо внимателно клинично проследяване за респираторна депресия и/или продължителна седация. Прочетете съответната информация за предписване (вж. точка 4.4).
Антиаритмични лекарствени продукти		
амиодарон	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ амиодарон (основно инхибиране на CYP3A и инхибиране или индукция на CYP2C8)	Летермовир може да повиши плазмените концентрации на амиодарон. При едновременно приложение се препоръчва често проследяване на нежеланите реакции, свързани с амиодарон. Трябва да се извършва редовно проследяване на концентрациите на амиодарон, когато амиодарон се прилага едновременно с PREVYMIS [#] .
хинидин	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↑ хинидин (CYP3A инхибиране)	Летермовир може да повиши плазмените концентрации на хинидин. При приложение на PREVYMIS с хинидин е необходимо внимателно клинично проследяване. Моля, прочетете съответната информация за предписване [#] .

Съпътстващ лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията [†] Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} (вероятен механизъм на действие)	Препоръки относно едновременното приложение с PREVYMIS
Сърдечносъдови лекарствени продукти		
дигоксин [‡] (0,5 mg единична доза)/летермовир (240 mg два пъти дневно)	↔ дигоксин AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-гр индукция)	Не се налага корекция на дозата.
Инхибитори на протонната помпа		
омепразол	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↓ омепразол (индукция на CYP2C19) Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↔ летермовир	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на субстратите на CYP2C19. Може да е необходимо клинично проследяване и корекция на дозата.
пантопризол	Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↓ пантопризол (възможно поради индукция на CYP2C19) Взаимодействието не е проучено Очаквания: ↔ летермовир	Летермовир може да понижи плазмените концентрации на субстратите на CYP2C19. Може да е необходимо клинично проследяване и корекция на дозата.
Средства, стимулиращи будното състояние		
модафинил	Взаимодействието не е проучено. Очаквания: ↓ летермовир (P-гр/UGT индукция)	Модафинил може да понижи плазмените концентрации на летермовир. Не се препоръчва едновременното приложение на PREVYMIS и модафинил.
<p>*Тази таблица не е изчерпателна.</p> <p>[†] ↓ =понижаване, ↑ =повишаване, ↔ =без клинично значима промяна</p> <p>[‡] Проучване на еднопосочно взаимодействие, оценяващо ефекта на летермовир върху съпътстващия лекарствен продукт.</p> <p>[§] Тези данни представят ефекта на рифампицин върху летермовир 24 часа след последната доза рифампицин.</p> <p>[#]Моля, прочетете съответната информация за предписване.</p>		

Педиатрична популация

Проучванията относно лекарствени взаимодействия са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на летермовир при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

PREVYMIS не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали летермовир се екскретира в кърмата.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на летермовир в млякото (вж. точка 5.3).

Рискът за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/ не се приложи терапията с PREVYMIS, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма ефект върху женския фертилитет при плъхове. Наблюдавани са необратима токсичност по отношение на тестисите и нарушение на фертилитета при мъжки плъхове, но не и при мъжки мишки или при мъжки маймуни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

PREVYMIS може да повлияе в малка степен способността за шофиране или работа с машини. Съобщени са умора и вертиго при някои пациенти по време на лечение с PREVYMIS, които могат да повлияят способността на пациента за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Оценката на безопасността на PREVYMIS е въз основа на три клинични изпитвания Фаза 3.

HSCT

При P001, 565 HSCT реципиенти получават PREVYMIS или плацебо до седмица 14 след трансплантацията, и са проследени за безопасност до седмица 24 след трансплантацията (вж. точка 5.1). Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при поне 1 % от участниците в групата с PREVYMIS и с честота по-голяма от плацебо, са: гадене (7,2%), диария (2,4%) и повръщане (1,9%). Най-често съобщаваните нежелани реакции, довели до прекъсване на приема на PREVYMIS, са: гадене (1,6%), повръщане (0,8%) и коремна болка (0,5%).

При P040, 218 HSCT реципиенти получават PREVYMIS или плацебо от седмица 14 (~100 дни) до седмица 28 (~200 дни) след HSCT и са проследени за безопасност до седмица 48 след HSCT (вж. точка 5.1). Съобщаваните нежелани реакции съответстват на профила на безопасност на PREVYMIS, описан в проучване P001.

Бъбречна трансплантация

При P002, 292 реципиенти на бъбречна трансплантация получават PREVYMIS до седмица 28 (~200 дни) след трансплантация (вж. точка 5.1).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са установени при пациенти, приемащи PREVYMIS в клинични изпитвания. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органна класификация и честота. Честотите са дефинирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с PREVYMIS

Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести	свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Нечести	намален апетит
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Нечести	дисгеузия, главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
Нечести	вертиго
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	гадене, диария, повръщане
Нечести	коремна болка
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Нечести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Нечести	мускулни спазми
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Нечести	повишен креатинин в кръвта
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Нечести	умора, периферен оток

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране с PREVYMIS при хора. По време на клинични изпитвания Фаза 1, 86 здрави участници получават дози в диапазона от 720 mg/ден до 1 440 mg/ден PREVYMIS за период до 14 дни. Профилът на нежеланите реакции е подобен на профила на клиничната доза 480 mg/ден. Няма специфичен антидот за предозиране с PREVYMIS. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да бъде проследяван за нежелани реакции и да се проведе подходящо симптоматично лечение.

Не е известно дали диализата ще доведе до значимо отстраняване на PREVYMIS от системното кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, директно действащи антивирусни средства, АТС код: J05AX18

Механизъм на действие

Летермовир инхибира комплекса CMV-ДНК терминаза, който се изисква за разцепване и опаковане на ДНК на вирусното потомство. Летермовир оказва влияние върху образуването на геноми с правилна дължина на единиците и се намесва при узряването на вириона.

Антивирусна активност

Средната стойност на EC_{50} на летермовир срещу група клинични CMV изолати в модел на инфекция в клетъчна култура е 2,1 nM (диапазон от 0,7 nM до 6,1 nM, n=74).

Вирусна резистентност

В клетъчна култура

CMV гените UL51, UL56 и UL89 кодират субединици на CMV ДНК терминаза. CMV мутанти с намалена чувствителност към летермовир са потвърдени в клетъчна култура. Стойностите на EC_{50} за рекомбинантни CMV мутанти, експресиращи субституции, съответстващи на pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) и pUL89 (N320H, D344E) са 1,6- до <10 пъти по-високи от тези за референтния вирус от див тип; тези субституции са малко вероятни да са клинично значими. Стойностите на EC_{50} за рекомбинантни CMV мутанти, експресиращи pUL51 субституция A95V или pUL56 субституции N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S и R369T, са 10- до 9 300 пъти по-високи от тези за референтния вирус от див тип; някои от тези субституции се наблюдават при пациенти с неуспешна профилактика в клинични изпитвания (вижте по-долу).

В клинични изпитвания

В изпитване Фаза 2b, оценяващо дози летермовир 60, 120 или 240 mg/ден или плацебо за период до 84 дни при 131 HSCT реципиенти, е извършен анализ на ДНК секвенцията на избран участък от UL56 (аминокиселини 231 до 369) от проби, получени от 12 лекувани с летермовир участници, с неуспешна профилактика и за които са налични проби за анализ. Един участник (който е получил 60 mg/ден) има резистентен към летермовир генотипен вариант (GV) (V236M).

В изпитване Фаза 3 (P001) е извършен анализ на ДНК секвенцията на всички кодиращи участъци на UL56 и UL89 върху проби, получени от 40 лекувани с летермовир участници във FAS-популацията, с неуспешна профилактика и за които са налични проби за анализ. При двама участници е открита резистентност към летермовир GV, и двамата със субституции, съответстващи на pUL56. Един участник има субституция V236M, а другият участник има субституция E237G. Един допълнителен участник, с откриваема CMV ДНК на изходно ниво (и следователно не е във FAS-популацията) има pUL56 субституции, C325W и R369T, открити след преустановяване на лечението с летермовир.

В изпитване Фаза 3 (P040) е извършен анализ на ДНК секвенцията на всички кодиращи участъци на UL51, UL56 и UL89 върху проби, получени от 32 участници (независимо от групата на лечение), с неуспешна профилактика или ранно отпадане от изпитването, със CMV виремия. Няма субституции, свързани с резистентност към летермовир, установени над валидираната граница на изследването от 5 %.

В изпитване Фаза 3 (P002) е извършен анализ на ДНК секвенцията на всички кодиращи участъци на UL51, UL56 и UL89 върху проби, получени от 52 лекувани с летермовир участници със CMV заболяване или ранно отпадане от изпитването, със CMV виремия. Няма субституции, свързани с резистентност към летермовир, установени над валидираната граница на изследването от 5 %.

Кръстосана резистентност

Кръстосаната резистентност е малко вероятна при лекарствени продукти с различен механизъм на действие. Летермовир е напълно активен срещу вирусни популации със субституции, придаващи резистентност към CMV ДНК полимеразни инхибитори (ганцикловир, сидофовир и фоскарнет). Панел от рекомбинантни CMV щамове със субституции, придаващи резистентност към летермовир са напълно чувствителни към сидофовир, фоскарнет и ганцикловир, с изключение на рекомбинантни щамове с pUL56 E237G субституция, която придава 2,1-пъти понижаване в чувствителността на ганцикловир в сравнение с дивия тип.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на летермовир върху QTc интервала при дози до 960 mg, приложени интравенозно, е оценен в рандомизирано, еднородно, контролирано с плацебо и активно вещество (моксифлоксацин 400 mg перорално) в 4-периода, кръстосано изпитване върху QT интервала при 38 здрави участници. Летермовир не удължава QTc до каквато и да е клинично значима степен след интравенозна доза 960 mg при плазмени концентрации приблизително 2 пъти по-високи в сравнение с интравенозната доза 480 mg.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни CMV-серопозитивни реципиенти [R +] на трансплантация на алогенни хемопоетични стволови клетки

P001: Профилактика до седмица 14 (~100 дни) след HSCT

За да се оцени профилактиката с летермовир като превантивна стратегия срещу CMV инфекция или заболяване, ефикасността на летермовир е оценена в многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване Фаза 3 (P001) при възрастни CMV серопозитивни реципиенти [R +] на алогенна HSCT. Участниците са рандомизирани (2:1) да получават или летермовир в доза 480 mg веднъж дневно, коригирана до 240 mg, когато се прилага едновременно с циклоспорин, или плацебо. Рандомизацията е стратифицирана въз основа на мястото на изпитване и на риска (висок спрямо нисък) за реактивиране на CMV по време на включването в проучването. Летермовир е започнат след HSCT (ден 0-28 след HSCT) и продължен до 14-та седмица след HSCT. Летермовир се прилага или перорално, или интравенозно; дозата на летермовир е еднаква независимо от пътя на въвеждане. Участниците са наблюдавани до 24-та седмица след HSCT за първичната крайна точка за ефикасност с продължаване на проследяването до 48-та седмица след HSCT.

Участниците получават седмично проследяване на CMV ДНК до 14-тата седмица след HSCT и след това на всеки две седмици до 24-тата седмица след HSCT, при започване на стандартна превантивна терапия на CMV, ако количеството на CMV ДНК в кръвта е считано за клинично значимо. Участниците продължават проследяването до 48-та седмица след HSCT.

Сред 565 лекувани участници, 373 участници получават летермовир (включително 99 участници, които получават поне една интравенозна доза) и 192 получават плацебо (включително 48 участници, които получават поне една интравенозна доза). Медианата на времето до започването на летермовир е 9 дни след трансплантацията. Тридесет и седем процента (37%) от участниците са с присадка в началото. Медианата на възрастта е 54 години (диапазон: 18 до 78 години); 56 (15,0%) участници са на възраст 65 години или повече; 58% са мъже; 82% са от бялата раса; 10% са с азиатски произход; 2% са чернокожи или с африкански произход; и 7% са с испански или латиноамерикански произход. На изходно ниво 50% от

участниците получават миелоаблативен режим, 52% получават циклоспорин и 42% получават такролимус. Най-често срещаните основни причини за трансплантация са остра миелоидна левкемия (38%), миелобластичен синдром (15%) и лимфом (13%). Дванадесет процента (12%) от участниците са позитивни за CMV ДНК при изходно ниво.

На изходно ниво 31% от участниците са изложени на висок риск от реактивиране, както е определено от един или повече от следните критерии: човешки левкоцитен антиген (Human Leucocyte Antigen, HLA)-свързан (брат или сестра) донор с най-малко едно несъответствие в един от следните три HLA-генни локуса: HLA-A, -B или -DR хаплоидентичен донор; несвързан донор с поне едно несъответствие в един от следните четири локуса на HLA-ген: HLA-A, -B, -C и -DRB1; използване на кръв от пъпна връв като източник на стволови клетки; използване на *ex vivo* присадки без Т-клетки; Степен 2 или по-сериозна болест на присадката срещу гостоприемник (Graft-Versus-Host Disease, GVHD), изискваща системни кортикостероиди.

Първична крайна точка за ефикасност

Първичната крайна точка за ефикасност на клинично значима CMV инфекция в P001 е определена като честотата на такова количество на CMV ДНК в кръвта, изискващо анти-CMV преемптивна терапия (pre-emptive therapy, PET) или появата на CMV-асоциирано заболяване на основен орган. Използва се подходът „Не-завършил = Неуспех“ (NC = F), при който участници, които са преустановили изследването преди 24-та седмица след HSCT или са пропуснали крайна точка на 24-та седмица след HSCT, се считат за неуспех.

Летермовир показва по-добра ефикасност спрямо плацебо при анализа на първичната крайна точка, както е показано в Таблица 3. Изчислената разлика в лечението от -23,5% е статистически значима (едностранна *p*-стойност < 0,0001).

Таблица 3: P001: Резултати за ефикасност при реципиенти на HSCT (NC = F подход, FAS популация)

Параметър	Летермовир (N=325) n (%)	Плацебо (N=170) n (%)
Първична крайна точка за ефикасност (Процент на участниците, с неуспешна профилактика до 24-та седмица)	122 (37,5)	103 (60,6)
Причини за неуспех [†]		
Клинично значима инфекция със CMV	57 (17,5)	71 (41,8)
Количество на CMV ДНК в кръвта, налагащо анти-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV асоциирано заболяване на основен орган	5 (1,5)	3 (1,8)
Отпаднали от изпитването	56 (17,2)	27 (15,9)
Пропуснали крайна точка	9 (2,8)	5 (2,9)
Разлика в лечението, коригирана за страта (летермовир-плацебо) [§]		
Разлика (95% CI)	-23,5 (-32,5, -14,6)	
<i>p</i> -стойност	< 0,0001	

Параметър	Летермовир (N=325) n (%)	Плацебо (N=170) n (%)
<p>† Категориите неуспех се изключват взаимно и се основават на йерархията на категориите в посочения ред.</p> <p>§ 95% CI и p-стойност за разликите в процента на отговор са изчислени с използване на коригиран за страта метод на Mantel-Haenszel, като разликата е претеглена по средната хармонична стойност на големината на извадката на рамо за всяка страта (висок или нисък риск). За обявяване на статистическа значимост се използва едностранна p-стойност $\leq 0,0249$. FAS = Пълен набор от анализи; FAS включва рандомизирани участници, които получават поне една доза от изпитваното лекарство и изключва участници с откриваема CMV ДНК на изходно ниво. Подход за обработка на липсващи стойности: Незавършил = Неуспех (NC = F) подход. При NC = F подходът, като неуспех се дефинират всички участници с клинично значима CMV инфекция или такива, които преждевременно са преустановили лечението си или са пропуснали крайна точка през периода на визитите до седмица 24 след трансплантацията.</p> <p>N = брой на участниците във всяка група на лечение.</p> <p>n (%) = Брой (процент) участници във всяка подкатегория.</p> <p>Бележка: Процентът участници с откриваема CMV вирусна ДНК на Ден 1, които развиват клинично значима CMV инфекция в групата на летермовир е 64,6% (31/48) в сравнение с 90,9% (20/22) в групата на плацебо до седмица 24 след HSCT. Изчислената разлика (95% CI за разликата) е -26,1% (-45,9%, -6,3%), с номинална едностранна p-стойност <0,0048.</p>		

Факторите, свързани с наличие на CMV ДНК в кръвта след 14-та седмица след HSCT при лекувани с летермовир участници, включват висок риск за реактивиране на CMV на изходно ниво, наличие на GVHD, употреба на кортикостероиди и донор с отрицателен серумен резултат за CMV.

Фигура 1: P001: Kaplan-Meier графика на времето за започване на анти-CMV PET или начало на CMV асоциирано заболяване на основен орган до 24-та седмица след трансплантацията при HSCT реципиенти (FAS популация)

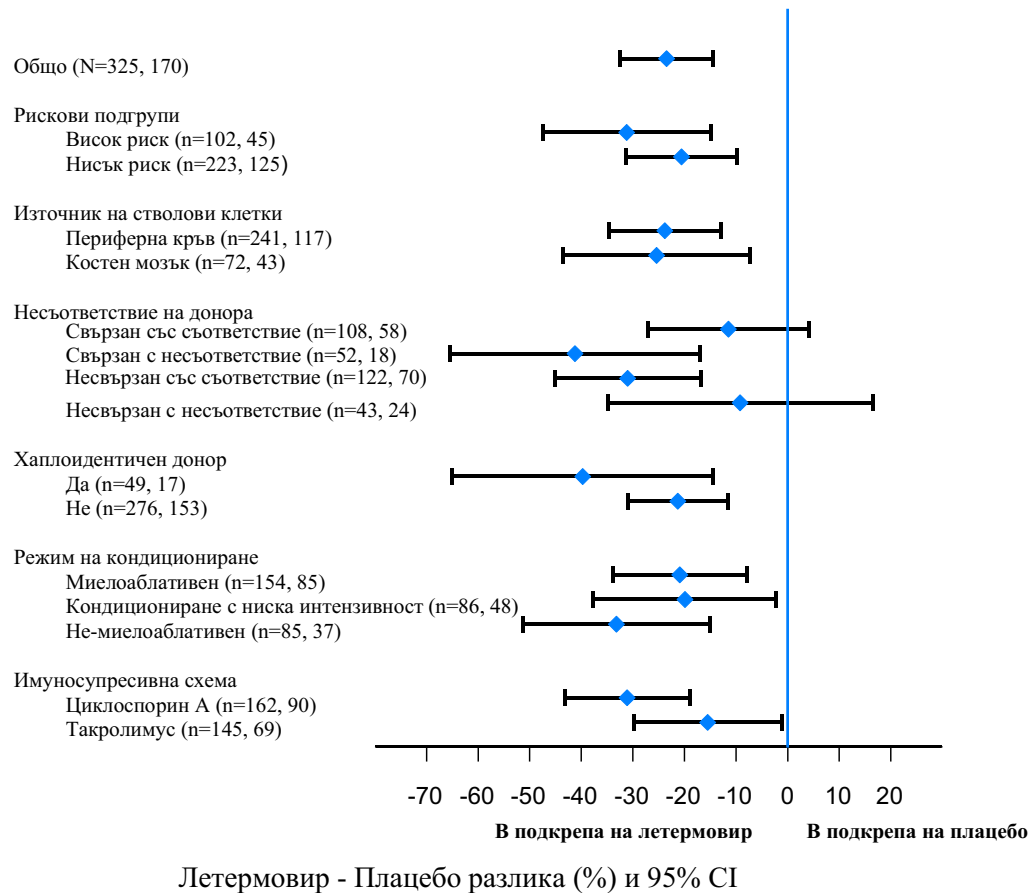


Брой участници в риск			
— Летермовир	325	270	212
- - - Плацебо	170	85	70

Няма разлики в честотата или времето за присаждане между PREVYMIS и плацебо групите.

Ефикасността в полза на летермовир си съответства сред подгрупите, включително тези с нисък и висок риск за реактивиране на CMV, режими на кондициониране и съпътстващи имunosупресивни схеми (вж. Фигура 2).

Фигура 2: P001: Forest графика на процента от участници, започващи анти-CMV PET или със CMV асоциирано заболяване на основен орган до 24-та седмица след HSCT от избрани подгрупи (NC = F подход, FAS популация)



NC=F, Незавършил=Неуспех. При NC = F подход, участници, които са преустановили участието си в проучването преди 24-та седмица след трансплантацията или са пропуснали резултата на 24-та седмица след трансплантацията, се считат за неуспех.

P040: Профилактика от седмица 14 (~100 дни) до седмица 28 (~200 дни) след HSCT
Ефикасността на удължаване на профилактиката с летермовир от седмица 14 (~100 дни) до седмица 28 (~200 дни) след HSCT при пациенти в риск от късна CMV инфекция и заболяване е оценена в многоцентрово, двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване Фаза 3 (P040) при CMV-серовозитивни възрастни реципиенти [R+] на алогенни HSCT. Подходящите участници, завършили профилактика с летермовир до ~100 дни след HSCT са рандомизирани (2:1) да получават летермовир или плацебо от седмица 14 до седмица 28 след HSCT. Участниците са наблюдавани до седмица 28 след HSCT за първичната крайна точка за ефикасност с продължаване на проследяването без лечение до седмица 48 след HSCT.

От 218 лекувани участници 144 участници получават летермовир, а 74 получават плацебо. Медианата на възрастта е 55 години (диапазон: 20 до 74 години); 62 % са мъже; 79 % са от бялата раса; 11 % са с азиатски произход; 2 % са чернокожи и 10% са с испански или латиноамерикански произход. Най-често срещаните причини за трансплантация са остра миелоидна левкемия (42 %), остра лимфоцитна левкемия (15 %) и миелодиспластичен синдром (11 %).

При включване в проучването всички участници имат рискови фактори за късна CMV инфекция и заболяване, като 64 % имат два или повече рискови фактори. Рисковите фактори включват: HLA-свързан (брат или сестра) донор с най-малко едно несъответствие в един от следните три HLA- генни локуса: HLA-A, -B или -DR; хаплоидентичен донор; несвързан донор с поне едно несъответствие в един от следните четири локуса на HLA- ген: HLA-A, -B, -C

и -DRB1; използване на кръв от пъпна връв като източник на стволови клетки; използване на *ex vivo* присадки без Т-клетки; приемане на анти-тимоцит глобулин; приемане на алемтузумаб; системна употреба на преднизон (или еквивалент) при доза ≥ 1 mg/kg от телесно тегло дневно.

Първична крайна точка за ефикасност

Първичната крайна точка за ефикасност на P040 е определена като честотата на клинично значима CMV инфекция до седмица 28 след HSCT. Клинично значима CMV инфекция е определена или като появата на CMV асоциирано заболяване на основен орган, или започване на анти-CMV PET въз основа на документирана CMV виремия и клиничното състояние на участника. Използва се подходът „Наблюдаван Неуспех“ (Observed Failure (OF)), при който участниците, развили клинично значима CMV инфекция или преждевременно преустановили участието си в проучването с виремия, се считат за неуспех.

Летермовир показва по-добра ефикасност спрямо плацебо при анализа на първичната крайна точка, както е показано в Таблица 4. Изчислената разлика в лечението от -16,1 % е статистически значима (едностранна р-стойност=0,0005). Ефикасността в полза на летермовир си съответства сред подгрупите, въз основа на характеристиките на участниците (възраст, пол, раса) и рисковите фактори за късна CMV инфекция и заболяване.

Таблица 4: P040: Резултати за ефикасност при реципиенти на HSCT в риск от късна CMV инфекция и заболяване (OF подход, FAS популация)

Параметър	Летермовир (~200 дни летермовир) (N=144) n (%)	Плацебо (~100 дни летермовир) (N=74) n (%)
Неуспехи*	4 (2,8)	14 (18,9)
Клинично значима инфекция със CMV до седмица 28 [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Започване на PET въз основа на документирана CMV виремия	1 (0,7)	11 (14,9)
CMV асоциирано заболяване на основен орган	1 (0,7)	2 (2,7)
Отпаднали от проучването, със CMV виремия преди седмица 28	2 (1,4)	1 (1,4)
Разлика в лечението, коригирана за страта (летермовир (~200 дни летермовир)- плацебо (~100 дни летермовир))[‡]		
Разлика (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
р-стойност	0,0005	

* Категориите неуспех се изключват взаимно и се основават на йерархията на категориите в посочения ред.

[†] Клинично значима CMV инфекция е определена като CMV асоциирано заболяване на основен орган (доказано или вероятно) или започване на PET въз основа на документирана CMV виремия и клиничното състояние на участника.

[‡] 95% CI и р-стойност за разликите в процента на отговор са изчислени с използване на коригиран за страта метод на Mantel-Haenszel, като разликата е претеглена по средната хармонична стойност на големината на извадката на рамо за всяка страта (хаплоидентичен донор да или не). За деклариране на статистическа значимост се използва едностранна р-стойност $\leq 0,0249$.

Подход за обработка на липсващи стойности: „Наблюдаван Неуспех“ (OF) подход. При OF

подхода като „неуспех“ са дефинирани всички участници развили клинично значима CMV инфекция или преждевременно преустановили участието си в проучването, със CMV вирусемия от седмица 14 (~100 дни) до седмица 28 (~200 дни) след HSCT.

N= брой участници във всяка група на лечение.

n (%)=Брой (процент) участници във всяка подкатегория.

P002: Възрастни CMV- серонегативни реципиенти на бъбречна трансплантация от CMV- серопозитивен донор [D+/R-]

За да се оцени профилактиката с летермовир като превантивна стратегия срещу CMV заболяване при реципиенти на бъбречна трансплантация, ефикасността на летермовир е оценена в многоцентрово, двойносляпо, активно контролирано със сравнителен продукт клинично изпитване за неинферорност Фаза 3 (P002) при възрастни реципиенти на бъбречна трансплантация с висок риск [D+/R-]. Участниците са рандомизирани (1:1) да получават или летермовир, или валганцикловир. Летермовир е прилаган съпътстващо с ацикловир. Валганцикловир е прилаган съпътстващо с плацебо-ацикловир. Рандомизацията е стратифицирана въз основа на употреба или не на високоцитолитична антилимфоцитна имунотерапия по време на индукцията. Приложението на летермовир или валганцикловир започва между ден 0 и ден 7 след бъбречната трансплантация и продължава до седмица 28 (~200 дни) след трансплантацията. Участниците са наблюдавани до седмица 52 след трансплантацията.

От 589 лекувани участници 292 участници получават летермовир и 297 получават валганцикловир. Медианата на възрастта е 51 години (диапазон: 18 до 82 години); 72% са мъже; 84% са от бялата раса; 2% са с азиатски произход; 9% са чернокожи; 17% са с испански или латиноамерикански произход и 60% получават бъбрек от трупен донор. Най-често срещаните основни причини за трансплантацията са вродена кистозна болест на бъбрека (17%), хипертония (16%), и диабет/диабетната нефропатия (14%).

Първична крайна точка за ефикасност

Първичната крайна точка за ефикасност на P002 е честотата на CMV заболяване (CMV асоциирано заболяване на основен орган или CMV синдром, потвърдено от независима комисия за оценка) до седмица 52 след трансплантацията. Използва се подходът OF, при който участниците, които са отпаднали преждевременно от проучването по някаква причина или при които липсват данни във времевата точка, не се считат за неуспех.

Летермовир показва не по-малка ефикасност от валганцикловир при анализа на първичната крайна точка, както е показано в Таблица 5.

Таблица 5: P002 Резултати за ефикасност при реципиенти на бъбречна трансплантация (OF подход, FAS популация)

Параметър	Летермовир (N=289) n (%)	Валганцикловир (N=297) n (%)
CMV заболяване* до седмица 52	30 (10,4)	35 (11,8)
Разликата в лечението, коригирана за страта (летермовир-валганцикловир) [†] Разлика (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* случаи на CMV заболяване, потвърдени от независима комисия за оценка.

[†] 95% CI за разликите в процента на отговор са изчислени с използване на коригиран за страта метод на Mantel-Haenszel, като разликата е претеглена по средната хармонична стойност на

големината на извадката на рамо за всяка страта (употреба или не на високоцитолитична, антилимфоцитна имунотерапия по време на индукцията).

‡ Въз основа на граница за не по-малка ефикасност 10% летермовир е с не по-малка ефикасност от валганцикловир.

Подход за обработка на липсващи стойности: „Наблюдаван Неуспех“ (OF) подход. При OF подхода участниците, които преждевременно са преустановили участието си в проучването по някаква причина, не се считат неуспех.

Бележка: На рандомизираните участници в групата на летермовир е прилаган ацикловир за профилактика на херпес симплекс вирус (*herpes simplex virus*, HSV) и варицела зостер вирус (*varicella zoster virus*, VZV) инфекция. На участниците, рандомизирани в групата на валганцикловир, е прилаган плацебо-ацикловир.

N= брой участници във всяка група на лечение.

n (%)=Брой (процент) участници във всяка подкатегория.

Ефикасността е сравнима във всички подгрупи, включително пол, възраст, раса, регион и употреба или не на високоцитолитична, антилимфоцитна имунотерапия по време на индукцията.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с PREVYMIS в една или повече подгрупи на педиатричната популация при профилактика на цитомегаловирусна инфекция (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави участници фармакокинетиката на летермовир е характеризирана след перорално и интравенозно приложение. Експозицията на летермовир се увеличава в по-голяма степен в сравнение с пропорционално увеличение на дозата както при перорално, така и при интравенозно приложение. Вероятно механизмът е насищане/автоинхибиране на OATP1B1/3. Фармакокинетиката на летермовир е характеризирана също така след перорално и интравенозно приложение при реципиенти на HSCT (Таблица 6) и след перорално приложение при реципиенти на бъбречна трансплантация (Таблица 7).

Здрави участници

Средните геометрични стойности в стационарно състояние на AUC и C_{max} са 71 500 ng•hr/ml и 13 000 ng/ml, съответно, при 480 mg перорален прием на летермовир веднъж дневно.

Летермовир достига стационарно състояние за 9 до 10 дни, като коефициента на кумулиране е 1,2 за AUC и 1,0 за C_{max} .

HSCT реципиенти

AUC на летермовир се изчислява, като се използват популационни фармакокинетични анализи, използвайки данни от P001 Фаза 3 (вж. Таблица 6). Разликите в експозицията в различните схеми на лечение не са клинично значими; ефикасността е постоянна в рамките на диапазона от експозиции, наблюдавани в P001.

Таблица 6: Стойности на AUC (ng • hr / ml) на летермовир при HSCT реципиенти

Схема на лечение	Медиана (90% прогнозен интервал) *
480 mg перорално, без циклоспорин	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg интравенозно, без циклоспорин	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg перорално, с циклоспорин	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg интравенозно, с циклоспорин	70 300 (46 200; 106 000)
* Post-hoc популационни прогнози от популационния PK анализ с данни от Фаза 3	

Реципиенти на бъбречна трансплантация

AUC на летермовир се изчислява чрез популационен фармакокинетичен анализ, като се използват данните от P002 Фаза 3 (вж. Таблица 7). Установена е съответстваща ефикасност в рамките на диапазона на експозициите, наблюдавани в P002.

Таблица 7: Стойности на AUC на летермовир (ng•hr/ml) при реципиенти на бъбречна трансплантация

Схема на лечение	Медиана (90% прогнозен интервал)*
480 mg перорално, без циклоспорин	62,200 (28,900; 145,000)
240 mg перорално, с циклоспорин	57,700 (26,900; 135,000)
* Медианите и 90 % прогнозни интервали се основават на симулации с използване на Фаза 3 популационния PK модел с интериндивидуална вариабилност. Бележка: PK на летермовир не е проучена след i.v. приложение при реципиенти на бъбречна трансплантация; въпреки това очакваната AUC след i.v. приложение е подобна на прогнозираната от модела AUC след i.v. приложение при HSCT реципиенти (Таблица 6).	

Абсорбция

Летермовир се абсорбира бързо с медиана на време до максимална плазмена концентрация (T_{max}) от 1,5 до 3,0 часа и намалява двуфазно. При HSCT реципиенти, е изчислено, че бионаличността на летермовир е приблизително 35% при 480 mg перорално приложен летермовир без циклоспорин, веднъж дневно. Изчислено е, че интериндивидуалната вариабилност на бионаличността е приблизително 37%. При реципиенти на бъбречна трансплантация е изчислено, че бионаличността на летермовир е приблизително 60% при 480 mg летермовир, приложен перорално веднъж дневно без циклоспорин.

Ефект на циклоспорин

При HSCT реципиенти едновременното приложение на циклоспорин повишава плазмените концентрации на летермовир поради инхибиране на OATP1B. Изчислено е, че бионаличността на летермовир е приблизително 85% при 240 mg перорален летермовир веднъж дневно, едновременно приложен с циклоспорин при пациенти.

Ако летермовир се прилага едновременно с циклоспорин, препоръчителната доза летермовир е 240 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Ефект на храната

При здрави участници пероралното приложение на 480 mg единична доза летермовир със стандартно хранене с високо съдържание на мазнини и високо калорично хранене няма ефект върху общата експозиция (AUC) и води до приблизително 30% увеличение на пиковите нива (C_{max}) на летермовир. Летермовир може да се прилага перорално със или без храна, както е направено в клиничните изпитвания (вж. точка 4.2).

Разпределение

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, средният обем на разпределение в стационарно състояние се оценява на 45,5 l след интравенозно приложение при HSCT реципиенти.

Летермовир се свързва екстензивно (98,2%) с човешките плазмени протеини, независимо от диапазона на концентрации (3 до 100 mg/l), оценени *in vitro*. При ниски концентрации се наблюдава известна сатурация. Разпределението на летермовир между кръв и плазма е 0,56 и е независимо от диапазона на концентрации (0,1 до 10 mg/l), оценени *in vitro*.

В предклинични проучвания за разпределение, летермовир се разпределя между органите и тъканите, като най-високи концентрации са наблюдавани в стомашно-чревния тракт, жлъчния канал и черния дроб и ниски концентрации в мозъка.

Биотрансформация

По-голямата част от свързаните с летермовир компоненти в плазмата са непроменено изходно вещество (96,6%). В плазмата не се откриват основни метаболити. Летермовир е частично елиминиран чрез глюкурониране, медирано от UGT1A1/1A3.

Елиминиране

Средният привиден терминален полуживот на летермовир е приблизително 12 часа при 480 mg летермовир, приложен интравенозно при здрави участници. Основните пътища на елиминиране на летермовир са билиарна екскреция, както и глюкурониране. Процесът включва чернодробно захващане от транспортерите OATP1B1 и 3, последвано от UGT1A1/3 катализирано глюкурониране.

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, привидният клирънс (CL) на летермовир в стационарно състояние се оценява на 4,84 l/час след интравенозно приложение на 480 mg при HSCT реципиенти. Интериндивидуалната вариабилност на CL се оценява на 24,6%.

Екскреция

След перорално приложение на радиоактивно белязан летермовир, 93,3% от радиоактивността се открива във фецеса. По-голямата част от летермовир се екскретира от жлъчката като непроменено изходно вещество с малко количество (6% от дозата) като ацил-глюкуронид, метаболит, във фецеса. Ацил-глюкуронид е нестабилен във фецеса. Екскрецията на летермовир в урината е незначителна (< 2% от дозата).

Фармакокинетика при специални популации

Чернодробно увреждане

AUC на несвързан летермовир е приблизително 81% и 4 пъти по-висока при участници с чернодробно увреждане в умерена (клас B по Child-Pugh [CP-B], скор 7-9) и тежка (клас C по Child-Pugh [CP-C] скор 10-15) степен, в сравнение със здрави участници. Промените в експозицията на летермовир при участници с чернодробно увреждане в умерена степен не са клинично значими.

Изразеното увеличение на експозицията на несвързан летермовир се очаква при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен, комбинирано с бъбречно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Клинично проучване при популация с бъбречно увреждане

AUC на несвързан летермовир е приблизително 115 и 81% по-висока при участници с бъбречно увреждане в умерена (eGFR от 31,0 до 56,8 ml/min/1,73 m²) и тежка (eGFR от 11,9 до 28,1 ml/min/1,73 m²) степен, в сравнение със здрави участници. Промените в експозицията на летермовир поради бъбречно увреждане в умерена или тежка степен не се считат за клинично значими. Участниците с ESRD не са проучени.

След бъбречна трансплантация (P002)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ AUC на летермовир е приблизително 12%, 27% и 35% по-висока при участници, съответно с лека (CrCl по-висок от или равен на 60 до по-малко от 90 ml/min), умерена (CrCl по-висок от или равен на 30 до по-малко от 60 ml/min) и тежка (CrCl по-висок от или равен на 15 до по-малко от 30 ml/min) степен на бъбречно увреждане, в сравнение с участници с CrCl, по-висок или равен на 90 ml/min. Тези промени не се считат за клинично значими.

Тегло

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи при здрави участници, AUC на летермовир се оценява че е с 18,7% по-ниска при участници с тегло 80-100 kg в сравнение с участници с тегло 67 kg. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при реципиенти на бъбречна трансплантация (P002) AUC на летермовир се оценява като 26% по-ниска при участници с тегло повече от 80 kg в сравнение с участници с тегло по-малко или равно на 80 kg. Тези разлики не са от клинично значение.

Раса

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи при здрави участници, AUC на летермовир се оценява че е с 33,2% по-висока при азиатци в сравнение с бялата раса. Тази промяна не е от клинично значение.

Пол

Няма разлика във фармакокинетиката на летермовир при жени в сравнение с мъже въз основа на популационните фармакокинетични анализи.

Старческа възраст

Няма ефект на възрастта върху фармакокинетиката на летермовир въз основа на популационните фармакокинетични анализи. Не се налага корекция на дозата въз основа на възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Необратимата токсичност по отношение на тестисите се отбелязва само при плъхове при системни експозиции (AUC) ≥ 3 пъти в сравнение с експозицията при хора при препоръчителната доза за хора (RHD). Тази токсичност се характеризира с дегенерация на семенните каналчета, олигоспермия и клетъчен дебрис в епидидимите, с намалено тегло на тестисите и епидидимите. Няма токсичност по отношение на тестисите при плъхове при експозиции (AUC), подобни на експозициите при хора при RHD. Токсичност по отношение на тестисите не е наблюдавана при мишки и маймуни при най-високите изследвани дози, при експозиции до 4 пъти и 2 пъти по-голяма от експозицията при хора при RHD. Значимостта за хора не е известна.

Известно е, че хидроксипропилбетадекс може да причини вакуолизация на бъбреците при плъхове, когато се прилага интравенозно в дози по-високи от 50 mg/kg/ден. Вакуолизация се наблюдава в бъбреците на плъхове, на които е приложен летермовир интравенозно, в състав с 1 500 mg/kg/ден от циклодекстриновото помощно вещество хидроксипропилбетадекс.

Карциногенеза

6-месечно перорално проучване за канцерогенност при RasH2 трансгенни мишки (Tg.RasH2) не показва данни за значима за хората туморогенеза до най-високите изследвани дози - 150 mg/kg/ден и 300 mg/kg/ден съответно при мъжки и женски животни.

Мутагенеза

Летермовир не е генотоксичен в серия от *in vitro* или *in vivo* анализи, включително анализи за микробиална мутагенеза, хромозомни аберации в клетки от яйчник на китайски хамстер и в *in vivo* микронуклеарен тест на мишка.

Репродукция

Фертилитет

В проучванията за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове не са наблюдавани ефекти на летермовир върху женския фертилитет. При мъжки плъхове са наблюдавани намалена концентрация на спермата, намалена подвижност на сперматозоидите и намален фертилитет при системни експозиции ≥ 3 пъти AUC при хора при RHD (вж. Обща токсичност).

При маймуни, на които е прилаган летермовир, няма данни за токсичност по отношение на тестисите въз основа на хистопатологична оценка, измерване на размера на тестисите, анализ на кръвните хормони (фоликулостимулиращ хормон, инхибин В и тестостерон) и оценка на сперматозоидите (брой на сперматозоидите, мотилитет и морфология) при системни експозиции приблизително 2 пъти AUC при хора на RHD.

Развитие

При плъхове се наблюдава токсичност за майката (включително намаляване на наддаването на тегло) при 250 mg/kg/ден (приблизително 11 пъти AUC при RHD); в потомството са наблюдавани намаляване на феталното тегло със забавена осификация, леко едематозни фетуси и повишена честота на скъсена пъпна връв и на промени и малформации в гръбначните прешлени, ребрата и таза. Не са наблюдавани ефекти върху майката или развитието на потомството при дози от 50 mg/kg/ден (приблизително 2,5 пъти AUC при RHD).

При зайци се наблюдава токсичност за майката (включително смъртност и аборти) при 225 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти AUC при RHD); в поколението се наблюдава повишена честота на малформации и промени в прешлените и ребрата.

В проучване за пре- и постнатално развитие, летермовир се прилага перорално при бременни плъхове. Не е наблюдавана токсичност за развитието до най-високата проучена степен на експозиция (2 пъти AUC при RHD).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилбетадекс (циклодекстрин)
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (E524)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Несъвместими лекарствени продукти

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор е физически несъвместим с амиодаронов хидрохлорид, амфотерицин В (липозомен), азтреонам, цефепимов хидрохлорид, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиаземов хидрохлорид, филграстим, гентамицинов сулфат, левофлоксацин, линезолид, лоразепам, мидазолам HCl, микофенолат мофетил хидрохлорид, ондансетрон, палонсетрон.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Несъвместими интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор е несъвместим с диетилхексилфталат (DEHP) пластификатори и полиуретан-съдържащи комплекти тръбички за интравенозно приложение.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва с други интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 3 години

След отваряне: използвайте веднага

Съхранение на разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 48 часа при температура 25°C и за 48 часа при 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип I (30 ml) с 20 mm хлоробутилова запушалка с флуорно покритие, с алуминиево отчупващо се капаче, съдържащ 12 ml (средно зелена капачка) или 24 ml (тъмно синя капачка) разтвор.

Вид опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконите на PREVYMIS са предназначени само за еднократна употреба.

Приготвяне

Указанията за приготвяне и приложение са еднакви за всяка доза.

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разреди преди интравенозно приложение.

Проверете съдържанието на флакона за промяна на цвета и наличие на частици преди разреждане. PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен разтвор и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици, свързани с продукта. Не използвайте флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа материя, различна от няколко дребни полупрозрачни или бели частици.

Не използвайте PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор с интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове, съдържащи полиуретан или диетилхексилфталат (DEHP) пластификатори. Материали, които са без фталат са също и без DEHP.

Не разклащайте флакона PREVYMIS.

Добавете един едnodозов флакон (или 12 ml (240 mg доза) или 24 ml (480 mg доза)) PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор към предварително напълнен сак от 250 ml за интравенозно приложение, съдържащ или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% декстроза, и смесете разределения разтвор с внимателно обръщане. Не разклащайте.

След като се разреди, разтворът на PREVYMIS е бистър и варира от безцветен до жълт. Промените в цвета в този диапазон не оказват влияние върху качеството на продукта. Разределеният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна на цвета преди прилагане. Изхвърлете разределения разтвор, ако е мътен, има промяна на цвета или съдържа материя, различна от няколко дребни полупрозрачни или бели частици. Ако флаконът е добавен към 250 ml сак с разтворител за интравенозно приложение, крайната концентрация на летермовир би била 0,9 mg/ml (за 240 mg доза) и 1,8 mg/ml (за 480 mg доза).

Приложение

Вижте точка 4.2.

Разределеният разтвор PREVYMIS трябва да се прилага през стерилен вграден филтър от полиетерсулфон (PES) с размер 0,2 микрона или 0,22 микрона.

Съвместими интравенозни разтвори и други лекарствени продукти

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор е съвместим с разтвори 0,9% натриев хлорид и 5% декстроза.

PREVYMIS не трябва да се прилага през същата интравенозна линия (или канюла) едновременно с други лекарствени продукти и комбинации на разредители, с изключение на изброените по-долу.

Списък на съвместими лекарствени продукти, когато PREVYMIS и лекарствените продукти* се приготвят в 0,9% натриев хлорид

- Ампицилин натрий
- Ампицилин натрий/Сулбактам натрий
- Антитимоцитен глобулин
- Каспофунгин
- Даптомицин
- Фентанилов цитрат
- Флуконазол
- Човешки инсулин
- Магнезиев сулфат
- Метотрексат
- Микафунгин

*Прочетете кратката характеристика за потвърждение относно съвместимостта на едновременното приложение.

Списък на съвместими лекарствени продукти*, когато PREVYMIS и лекарствените продукти се приготвят в 5% декстроза

- Амфотерицин В (липиден комплекс)[†]
- Анидулафунгин
- Цефазолин натрий
- Цефтаролин
- Цефтриаксон натрий
- Дорипенем
- Фамотидин
- Фолиева киселина
- Ганцикловир натрий
- Хидрокортизон натриев сукцинат
- Морфинов сулфат
- Норепинефрин битартарат
- Пантопризол натрий
- Калиев хлорид
- Калиев фосфат
- Такролимус
- Телаванцин
- Тигециклин

* Прочетете кратката характеристика за потвърждение относно съвместимостта на едновременното приложение.

[†] Амфотерицин В (липиден комплекс) е съвместим с PREVYMIS. Обаче, амфотерицин В (липозомен) е несъвместим (вж. точка 6.2).

Съвместими интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове

PREVYMIS е съвместим със следните интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове. Не трябва да се използват никакви инфузионни сакове или материали за инфузионни сетове, които не са изброени по-долу.

Материали за интравенозен сак

Поливинилхлорид (PVC), етилен винил ацетат (EVA) и полиолефин (полипропилен и полиетилен)

Материали за инфузионните сетове

PVC, полиетилен (PE), полибутадиен (PBD), силиконова гума (SR), стирен-бутадиенов съполимер (SBC), стирен-бутадиен-стиренов съполимер (SBS), полистирен (PS)

Пластификатори

Трис (2-етилхексил) тримелитат (TOTM), бутилбензилфталат (BBP)

Катетри

Рентгеноконтрастен полиуретан

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1245/003
EU/1/17/1245/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 януари 2018 г.
Дата на последно подновяване: 24 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
----------	------

<p>За да се оптимизира нивото на гарантирана стерилност (sterility assurance level, SAL) на производствения процес, Притежателят на разрешението за употреба трябва да въведе мерките, посочени в Протокола за Управление на Изменения след Одобрение (Post Approval Change Management Protocol, PACMP), съгласувани със СММР относно разработване, валидиране и внедряване на крайна стерилизация.</p>	<p>31 март 2025 г. (PACMP Стъпка 3)</p>
---	---

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за 240 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREVYMIS 240 mg филмирани таблетки
летермовир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg лeтeрмoвир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко вода.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1245/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

PREVYMIS 240 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

Блистер за 240 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREVYMIS 240 mg таблетки
летермовир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за 480 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREVYMIS 480 mg филмирани таблетки
летермовир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 480 mg лeтeрмoвир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко вода.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1245/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

PREVYMIS 480 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

Блистер за 480 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREVYMIS 480 mg таблетки
летермовир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за 240 mg концентрат за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREVYMIS 240 mg концентрат за инфузионен разтвор
летермовир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 12 ml съдържа 240 mg летермовир.
Всеки ml съдържа 20 mg летермовир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий и циклодекстрин.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане. **Трябва да се влива през вграден филтър.**
Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1245/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакон за 240 mg концентрат за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

PREVYMIS 240 mg стерилен концентрат
летермовир
i.v. **Трябва да се влива през вграден филтър.**

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪРЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

MSD

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за 480 mg концентрат за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREVYMIS 480 mg концентрат за инфузионен разтвор
летермовир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 24 ml съдържа 480 mg летермовир.
Всеки ml съдържа 20 mg летермовир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий и циклодекстрин.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане. **Трябва да се влива през вграден филтър.**
Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1245/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакон за 480 mg концентрат за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

PREVYMIS 480 mg стерилен концентрат
летермовир
i.v. **Трябва да се влива през вграден филтър.**

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪРЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

MSD

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

PREVYMIS 240 mg филмирани таблетки PREVYMIS 480 mg филмирани таблетки летермовир (letermovir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите, като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PREVYMIS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREVYMIS
3. Как да приемате PREVYMIS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PREVYMIS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PREVYMIS и за какво се използва

PREVYMIS е антивирусно лекарство по лекарско предписание, което съдържа активното вещество летермовир.

PREVYMIS е лекарство за възрастни, на които наскоро е направена трансплантация на стволови клетки (костен мозък) или бъбречна трансплантация. Това лекарство помага да не се разболеете от CMV („цитомегаловирус“).

CMV е вирус. При повечето хора CMV не причинява вреда. Ако обаче имунната Ви система е слаба, след трансплантация на стволови клетки или бъбречна трансплантация, Вие може да сте изложени на висок риск от заболяване, причинено от CMV.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PREVYMIS

Не приемайте PREVYMIS, ако:

- сте алергични към летермовир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- приемате някое от тези лекарства:
 - пимозид - използван за лечение на синдром на Турет
 - ерготаминови алкалоиди (като ерготамин и дихидроерготамин) - използвани за лечение на мигренозно главоболие.
- приемате следния растителен продукт:
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Не приемайте PREVYMIS, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете да приемате PREVYMIS.

Ако приемате PREVYMIS с циклоспорин, не приемайте следните лекарства:

- дабигатран – използван при кръвни съсиреци
- аторвастатин, симвастатин, розувастатин, питавастатин– при висок холестерол

Предупреждения и предпазни мерки

Ако приемате също лекарство за висок холестерол (вижте списъка с лекарства в точка „Други лекарства и PREVYMIS“ по-долу) трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате необясними мускулни болки, особено ако не се чувствате добре или имате треска. Може да е необходимо тогава да се промени Вашето лекарство или доза. За допълнителна информация вижте листовката на Вашето друго лекарство.

Може да се наложат допълнителни кръвни тестове, за да се проследяват следните лекарства:

- Циклоспорин, такролимус, сиролимус
- Вориконазол

Деца и юноши

PREVYMIS не е предназначен за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото PREVYMIS не е тестван при тази възрастова група.

Други лекарства и PREVYMIS

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се налага, защото PREVYMIS може да повлияе начина на действие на другите лекарства, а те могат да повлияят начина на действие на PREVYMIS. Вашият лекар или фармацевт ще Ви посъветва дали е безопасно да приемате PREVYMIS заедно с други лекарства.

Има някои лекарства, които **не трябва да приемате** с PREVYMIS (вижте списъка в „Не приемайте PREVYMIS, ако:“).

Има някои допълнителни лекарства, които **не трябва да приемате** с PREVYMIS и циклоспорин (вижте списъка в „Ако приемате PREVYMIS с циклоспорин, не приемайте следните лекарства:“).

Информирайте също Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства. Това се налага, тъй като Вашият лекар може да смени Вашите лекарства или да промени дозата на Вашите лекарства:

- алфентанил - за силна болка
- фентанил - за силна болка
- хинидин - за нарушен сърдечен ритъм
- циклоспорин, такролимус, сиролимус - използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган
- вориконазол - за гъбични инфекции
- статини, като аторвастатин, флувастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, питавастатин - за висок холестерол
- глибурид, репаглинид - за висока кръвна захар
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин - за припадъци или пристъпи
- дабигатран, варфарин - използвани за разреждане на кръвта или против кръвни съсиреци
- мидазолам - използван като успокоително средство
- амиодарон - използван за коригиране на неравномерен сърдечен ритъм
- перорални контрацептивни стероиди – за контрол на раждаемостта
- омепразол, пантопразол – за стомашни язви и други стомашни проблеми
- нафцилин - за бактериални инфекции
- рифабутин, рифампицин - за микобактериални инфекции
- тиоридазин - за психични разстройства
- бозентан - за високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове
- ефавиренц, етравирин, невирапин, лопинавир, ритонавир - за ХИВ

- модафинил - за будност

Може да попитате Вашия лекар или фармацевт за списък с лекарства, които могат да взаимодействат с PREVYMIS.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не се препоръчва PREVYMIS по време на бременност. Това се налага, тъй като това лекарство не е изследвано при бременност и не е известно дали PREVYMIS ще навреди на Вашето бебе, докато сте бременна.

Кърмене

Ако кърмите или планирате да кърмите, уведомете Вашия лекар преди да приемете това лекарство. Не се препоръчва да кърмите докато приемате PREVYMIS. Това се налага, тъй като не е известно дали PREVYMIS преминава в кърмата и дали ще се предаде на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

PREVYMIS може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране или работа с машини (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции“ по-долу). Съобщени са отпадналост (чувство на силна умора) или вертиго (световъртеж) при някои пациенти по време на лечение с PREVYMIS. Ако изпитате някоя от тези нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини докато не отшуми реакцията.

PREVYMIS съдържа лактоза

PREVYMIS съдържа лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете този лекарствен продукт.

PREVYMIS съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PREVYMIS

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Препоръчителната доза PREVYMIS е една таблетка 480 mg веднъж дневно. Ако вземате също и циклоспорин, Вашият лекар ще намали дозата на PREVYMIS на една таблетка 240 mg веднъж дневно.

- Приемайте PREVYMIS по едно и също време всеки ден.
- Приемайте го със или без храна.

Как да приемате

- Глътнете таблетката цяла с малко вода. Не чупете, раздробявайте или дъвчете таблетката.

Ако сте приели повече от необходимата доза PREVYMIS

Ако сте приели повече от необходимата доза PREVYMIS, незабавно се обадете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете PREVYMIS

Много е важно да не пропускате или забравяте дозите на PREVYMIS.

- Ако забравите дадена доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако обаче е почти време за следващата доза, прескочете пропуснатата доза. Приемете следващата си доза в обичайното време.

- Не вземайте две дози от PREVYMIS по едно и също време, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако не сте сигурни какво да правите, обадете се на Вашия лекар или фармацевт.

Не спирайте да приемате PREVYMIS

Не спирайте приема на PREVYMIS, без да говорите първо с Вашия лекар. Не оставайте без PREVYMIS. Това ще даде на лекарството най-добрия шанс да Ви предпази от заболяване, причинено от CMV, след трансплантация на стволни клетки или бъбречна трансплантация.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- диария
- гадене
- повръщане

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- алергична реакция (свръхчувствителност) - признаците могат да включват хрипове, затруднено дишане, обриви или уртикария, сърбеж, подуване
- загуба на апетит
- промени във вкуса
- главоболие
- световъртеж (вертиго)
- коремна болка
- отклонения в лабораторните изследвания на черния дроб (напр. повишени нива на чернодробните ензими)
- мускулни спазми
- висок креатинин в кръвта - показан в кръвните тестове
- чувство на силна умора (отпадналост)
- подуване на ръцете или краката

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PREVYMIS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PREVYMIS

Активното вещество е летермовир. Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg летермовир или 480 mg летермовир.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий (E468), повидон (E1201), колоиден безводен силициев диоксид (E551), магнезиев стеарат (E470b).

Филмово покритие

Лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин (E1518), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (само за таблетки от 480 mg) (E172), карнаубски восък (E903). Вижте точка 2 „PREVYMIS съдържа лактоза“ и „PREVYMIS съдържа натрий“.

Как изглежда PREVYMIS и какво съдържа опаковката

PREVYMIS 240 mg филмирана таблетка („таблетка“) е жълта овална таблетка с вдлъбнато релефно означение „591“ от едната страна и корпоративно лого от другата страна. Таблетката е с дължина 16,5 mm и широчина 8,5 mm.

PREVYMIS 480 mg филмирана таблетка („таблетка“) е розова овална, двойноизпъкнала таблетка с вдлъбнато релефно означение „595“ от едната страна и корпоративно лого от другата страна. Таблетката е с дължина 21,2 mm и широчина 10,3 mm.

Таблетките 28x1 се предлагат в картонена опаковка, съдържаща полиамид/алуминий/PVC-алуминий перфорирани блистери с единични дози (общо 28 таблетки).

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria @merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

PREVYMIS 240 mg концентрат за инфузионен разтвор PREVYMIS 480 mg концентрат за инфузионен разтвор летермовир (letermovir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PREVYMIS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен PREVYMIS
3. Как се прилага PREVYMIS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PREVYMIS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PREVYMIS и за какво се използва

PREVYMIS е антивирусно лекарство по лекарско предписание, което съдържа активното вещество летермовир.

PREVYMIS е лекарство за възрастни, на които наскоро е направена трансплантация на стволови клетки (костен мозък) или бъбречна трансплантация. Това лекарство помага да не се разбоleetе от CMV („цитомегаловирус“).

CMV е вирус. При повечето хора CMV не причинява вреда. Ако обаче имунната Ви система е слаба, след трансплантация на стволови клетки или бъбречна трансплантация, Вие може да сте изложени на висок риск от заболяване, причинено от CMV.

2. Какво трябва да знаете, преди да ви бъде приложен PREVYMIS

Не трябва да Ви се прилага PREVYMIS, ако:

- сте алергични към летермовир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- приемате някое от тези лекарства:
 - пимозид - използван за лечение на синдром на Турет
 - ерготаминови алкалоиди (като ерготамин и дихидроерготамин) - използвани за лечение на мигренозно главоболие.
- приемате следния растителен продукт:
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Не трябва да Ви се прилага PREVYMIS, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен PREVYMIS.

Ако приемате PREVYMIS с циклоспорин, не приемайте следните лекарства:

- дабигатран – използван при кръвни съсиреци
- аторвастатин, симвастатин, розувастатин, питавастатин– при висок холестерол

Предупреждения и предпазни мерки

Ако приемате също лекарство за висок холестерол (вижте списъка с лекарства в точка „Други лекарства и PREVYMIS“ по-долу) трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате необясними мускулни болки, особено ако не се чувствате добре или имате треска. Може да е необходимо тогава да се промени Вашето лекарство или доза. За допълнителна информация вижте листовката на Вашето друго лекарство.

Може да се наложат допълнителни кръвни тестове, за да се проследяват следните лекарства:

- Циклоспорин, такролимус, сиролимус
- Вориконазол

Деца и юноши

PREVYMIS не е предназначен за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото PREVYMIS не е тестван при тази възрастова група.

Други лекарства и PREVYMIS

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се налага, защото PREVYMIS може да повлияе начина на действие на другите лекарства, а те могат да повлияят начина на действие на PREVYMIS. Вашият лекар или фармацевт ще Ви посъветва дали е безопасно да приемате PREVYMIS заедно с други лекарства.

Има някои лекарства, които **не трябва да приемате** с PREVYMIS (вижте списъка в „Не трябва да Ви се прилага PREVYMIS, ако:“).

Има някои допълнителни лекарства, които **не трябва да приемате** с PREVYMIS и циклоспорин (вижте списъка в „Ако приемате PREVYMIS с циклоспорин, не приемайте следните лекарства:“).

Информирайте също Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства. Това се налага, тъй като Вашият лекар може да смени Вашите лекарства или да промени дозата на Вашите лекарства:

- алфентанил - за силна болка
- фентанил - за силна болка
- хинидин - за нарушен сърдечен ритъм
- циклоспорин, такролимус, сиролимус - използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган
- вориконазол - за гъбични инфекции
- статини, като аторвастатин, флувастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, питевастатин - за висок холестерол
- глибурид, репаглинид - за висока кръвна захар
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин - за припадъци или пристъпи
- дабигатран, варфарин - използвани за разреждане на кръвта или против кръвни съсиреци
- мидазолам - използван като успокоително средство
- амиодарон - използван за коригиране на неравномерен сърдечен ритъм
- перорални контрацептивни стероиди – за контрол на раждаемостта
- омепразол, пантопразол – за стомашни язви и други стомашни проблеми
- нафцилин - за бактериални инфекции
- рифабутин, рифампицин - за микобактериални инфекции
- тиоридазин - за психични разстройства
- бозентан - за високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове
- ефавиренц, етравирин, невирапин, лопинавир, ритонавир - за ХИВ
- модафинил - за будност

Може да попитате Вашия лекар или фармацевт за списък с лекарства, които могат да взаимодействат с PREVYMIS.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не се препоръчва PREVYMIS по време на бременност. Това се налага, тъй като това лекарство не е изследвано при бременност и не е известно дали PREVYMIS ще навреди на Вашето бебе, докато сте бременна.

Кърмене

Ако кърмите или планирате да кърмите, уведомете Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство. Не се препоръчва да кърмите докато приемате PREVYMIS. Това се налага, тъй като не е известно дали PREVYMIS преминава в кърмата и дали ще се предаде на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

PREVYMIS може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране или работа с машини (вж. точка 4 Възможни нежелани реакции по-долу). Съобщени са отпадналост (чувство на силна умора) или вертиго (световъртеж) при някои пациенти по време на лечение с PREVYMIS. Ако изпитате някоя от тези нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини докато не отшуми реакцията.

PREVYMIS съдържа натрий

PREVYMIS съдържа натрий. Ако спазвате диета с ниско съдържание на натрий, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Това лекарство съдържа 23 mg натрий (основна съставка на готварска/трапезна сол) във всеки флакон от 240 mg. Това количество е еквивалентно на 1,15% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 46 mg натрий (основна съставка на готварска/трапезна сол) във всеки флакон от 480 mg. Това количество е еквивалентно на 2,30% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

PREVYMIS съдържа циклодекстрин

Всяка доза 240 mg (12 ml на флакон) от това лекарство съдържа 1 800 mg циклодекстрин. Всяка доза 480 mg (24 ml на флакон) от това лекарство съдържа 3 600 mg циклодекстрин.

Ако имате бъбречно заболяване, говорете с Вашия лекар преди да получите това лекарство.

3. Как се прилага PREVYMIS

Препоръчителната доза PREVYMIS е 480 mg веднъж дневно. Ако вземате също и циклоспорин, Вашият лекар ще намали дозата на PREVYMIS на 240 mg веднъж дневно. PREVYMIS ще Ви бъде приложен като инфузия (капково) във вена и ще отнеме около 1 час. PREVYMIS ще Ви бъде прилаган веднъж дневно.

Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза PREVYMIS

Ако мислите, че сте получили повече PREVYMIS, незабавно кажете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали определения час за прилагане на PREVYMIS

Много е важно да не пропускате или забравяте дозите на PREVYMIS.

- Ако сте пропуснали определения час за прилагане на PREVYMIS, обадете се веднага на Вашия лекар, за да планира следващото Ви посещение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- диария
- гадене
- повръщане

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- алергична реакция (свръхчувствителност) - признаците могат да включват хрипове, затруднено дишане, обриви или уртикария, сърбеж, подуване
- загуба на апетит
- промени във вкуса
- главоболие
- световъртеж (вертиго)
- коремна болка
- отклонения в лабораторните изследвания на черния дроб (напр. повишени нива на чернодробните ензими)
- мускулни спазми
- висок креатинин в кръвта - показан в кръвните тестове
- чувство на силна умора (отпадналост)
- подуване на ръцете или краката

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PREVYMIS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 48 часа при температура 25°C и за 48 часа при 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Неизползваната част от инфузионния разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PREVYMIS

Активното вещество е летермовир. Всеки флакон съдържа 240 mg или 480 mg летермовир. Всеки ml концентрат съдържа 20 mg.

Другите съставки са: хидроксипропилбетадекс (циклодекстрин), натриев хлорид, натриев хидроксид (E524), вода за инжекции. Вижте точка 2 „PREVYMIS съдържа натрий“ и „PREVYMIS съдържа циклодекстрин“.

Как изглежда PREVYMIS и какво съдържа опаковката

PREVYMIS 240 mg и 480 mg концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра, безцветна течност и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици, свързани с продукта.

Концентратът за инфузионен разтвор с 240 mg и 480 mg е опакован в прозрачни, стъклени флакони. Всеки флакон се предлага в картонена опаковка.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska:

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за приложение на PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор

Флаконите на PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор са предназначени само за еднократно приложение. Извърлете неизползваното количество.

Приложение през стерилен вграден филтър от PES с размер 0,2 или 0,22 микрона

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици, свързани с продукта. Приложението на разредения разтвор PREVYMIS винаги изисква употребата на стерилен вграден филтър от PES с размер 0,2 или 0,22 микрона, независимо от това дали тези частици, свързани с продукта са видими във флакона или разредения разтвор.

Приготвяне

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разреди преди интравенозно приложение. Указанията за приготвяне и приложение са еднакви за всяка доза.

- Проверете съдържанието на флакона за промяна в цвета и наличие на частици преди разреждане. PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен разтвор и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици, свързани с продукта.
- Не използвайте флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа материя, различна от няколко дребни полупрозрачни или бели частици.
- Не използвайте PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор с интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове, съдържащи полиуретан или диетилхексилфталат (DEHP) пластификатори. Материали, които са без фталат са също и без DEHP.
- Не разклащайте флакона PREVYMIS.
- Добавете един едnodозов флакон (или 12 ml (240 mg доза) или 24 ml (480 mg доза)) PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор към предварително напълнен интравенозен сак от 250 ml, съдържащ или 0,9% натриев хлорид или 5% декстроза и смесете разредения разтвор с внимателно обръщане. Не разклащайте.
- След като се разреди, разтворът на PREVYMIS е бистър и варира от безцветен до жълт. Промените в цвета в този диапазон не оказват влияние върху качеството на продукта. Разреденият разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна на цвета преди прилагане. Извърлете разредения разтвор, ако е мътен, има промяна на цвета или съдържа материя, различна от няколко дребни полупрозрачни или бели частици. Ако флаконът е добавен към 250 ml инфузионен сак с разтворител, крайната концентрация на летермовир би била 0,9 mg/ml (за 240 mg доза) и 1,8 mg/ml (за 480 mg доза).

Приложение

- Разреденият разтвор PREVYMIS трябва да се прилага през стерилен вграден филтър от полиетерсулфон (PES) с размер 0,2 микрона или 0,22 микрона.
- Не прилагайте разредения разтвор през филтър, различен от стерилен вграден филтър от PES с размер 0,2 микрона или 0,22 микрона.
- Прилагайте само като интравенозна инфузия. Не прилагайте като струйна или болус интравенозна инжекция.
- След разреждане, PREVYMIS се прилага като интравенозна инфузия чрез периферен или централен венозен катетър за общо време приблизително 60 минути. Приложете цялото съдържание на интравенозния сак.

Съвместими интравенозни разтвори и други лекарствени продукти

- PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор е съвместим с разтвори 0,9% натриев хлорид и 5% декстроза.
- Съвместими лекарствени продукти са изброени по-долу.
- Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на изброените по-долу.
- PREVYMIS не трябва да се прилага през същата интравенозна линия (или канюла) едновременно с други лекарствени продукти и комбинации от разреждатели, с изключение на изброените по-долу.

Списък на съвместими лекарствени продукти, когато PREVYMIS и лекарствените продукти* се приготвят в 0,9% натриев хлорид

- | | |
|-------------------------------------|--------------------|
| • Ампицилин натрий | • Флуконазол |
| • Ампицилин натрий/Сулбактам натрий | • Човешки инсулин |
| • Антитимоцитен глобулин | • Магнезиев сулфат |
| • Каспофунгин | • Метотрексат |
| • Даптомицин | • Микафунгин |
| • Фентанилов цитрат | |

*Прочетете кратката характеристика за потвърждение относно съвместимостта на едновременното приложение.

Списък на съвместими лекарствени продукти*, когато PREVYMIS и лекарствените продукти се приготвят в 5% декстроза

- | | |
|---|----------------------------------|
| • Амфотерицин В (липиден комплекс) [†] | • Хидрокортизон натриев сукцинат |
| • Анидулафунгин | • Морфинов сулфат |
| • Цефазолин натрий | • Норепинефрин битартарат |
| • Цефтаролин | • Пантопразол натрий |
| • Цефтриаксон натрий | • Калиев хлорид |
| • Дорипенем | • Калиев фосфат |
| • Фамотидин | • Такролимус |
| • Фолиева киселина | • Телаванцин |
| • Ганцикловир натрий | • Тигециклин |

* Прочетете кратката характеристика за потвърждение относно съвместимостта на едновременното приложение.

[†] Амфотерицин В (липиден комплекс) е съвместим с PREVYMIS. Обаче, амфотерицин В (липозомен) е несъвместим (вж. точка 6.2).

Съвместими интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове

PREVYMIS е съвместим със следните интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове. Не трябва да се използват никакви инфузионни сакове или материали за инфузионни сетове, които не са изброени по-долу.

Материали за интравенозен сак

Поливинилхлорид (PVC), етилен винил ацетат (EVA) и полиолефин (полипропилен и полиетилен)

Материали за инфузионните сетове

PVC, полиетилен (PE), полибутадиен (PBD), силиконова гума (SR), стирен-бутадиенов съполимер (SBC), стирен-бутадиен-стиренов съполимер (SBS), полистирен (PS)

Пластификатори

Трис (2-етилхексил) тримелитат (TOTM), бутилбензилфталат (BBP)

Катетри

Рентгеноконтрастен полиуретан

Несъвместими лекарствени продукти

PREVYMIS концентрат за инфузионен разтвор е физически несъвместим с амиодаронов хидрохлорид, амфотерицин В (липозомен), азтреонам, цефепим хидрохлорид, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиаземов хидрохлорид, филграстим, гентамицинов сулфат, левофлоксацин, линезолид, лоразепам, мидазолам HCl, микофенолат мофетил хидрохлорид, ондансетрон, палонсетрон.

Несъвместими интравенозни сакове и материали за инфузионни сетове

PREVYMIS е несъвместим с диетилхексилфталат (DEHP) пластификатори и полиуретан-съдържащи комплекти тръбички за интравенозно приложение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.