

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREVYMIS 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
PREVYMIS 480 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

PREVYMIS 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg letermoviiri.

PREVYMIS 480 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 480 mg letermoviiri.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 240 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks 480 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6,4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

PREVYMIS 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane ovaalne tablett mõõtudega 16,5 mm x 8,5 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „591“ ja teisel küljel ettevõtte logo.

PREVYMIS 480 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa ovaalne kaksikkumer tablett mõõtudega 21,2 mm x 10,3 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „595“ ja teisel küljel ettevõtte logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PREVYMIS on näidustatud tsütomegaloviiruse (CMV) reaktivatsiooni ja haiguse profülaktikaks täiskasvanud CMV-seropositiivsetel [R+] allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisel.

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi PREVYMIS'ega tohib alustada arst, kes on spetsialiseerunud allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise läbinud patsientide ravimisele.

Annustamine

PREVYMIS on saadaval ka infusioonilahuse kontsentraadina (240 mg ja 480 mg).

PREVYMIS tablette ja infusioonilahuse kontsentrati võib kasutada vaheldumisi vastavalt arsti äranägemisele; annuse kohandamine ei ole vajalik.

PREVYMIS'e soovitatav annus on üks 480 mg tablett üks kord ööpäevas.

Ravi PREVYMIS'ega tuleb alustada pärast vereloome tüvirakkude siirdamist (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT). Ravi PREVYMIS'ega võib alustada siirdamise päeval, kuid mitte hiljem kui 28 päeva pärast siirdamist. Ravi PREVYMIS'ega võib alustada nii enne kui ka pärast siirdamist. Profülaktika PREVYMIS'ega peab kestma 100 päeva pärast siirdamist.

Letermoviiri kasutamise ohutust ja efektiivsust rohkem kui 100 päeva jooksul ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Letermoviiriga profülaktika pikendamisest üle 100 päeva võib olla kasu mõnel patsiendil, kellel on suur risk CMV hiliseks reaktivatsiooniks (vt lõik 5.1). Letermoviiriga profülaktika kasutamisel rohkem kui 100 päeva jooksul on nõutav kasu/riski suhte hoolikas hindamine.

Annuse kohandamine

Kui PREVYMIS't manustatakse koos tsüklosporiiniga, tuleb PREVYMIS'e annust vähendada 240 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

- Kui ravi tsüklosporiiniga alustatakse pärast ravi alustamist PREVYMIS'ega, tuleb PREVYMIS'e järgmist annust vähendada 240 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Kui ravi tsüklosporiiniga katkestatakse pärast ravi alustamist PREVYMIS'ega, tuleb PREVYMIS'e järgmist annust suurendada 480 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Kui tsüklosporiini annustamine peatatakse ajutiselt seoses tsüklosporiini kõrge tasemega, ei ole PREVYMIS'e annust vaja kohandada.

Vahelejäänud annus

Patsiente peab juhendama, et kui neil jääb PREVYMIS'e annus võtmata, siis tuleb see võtta niipea, kui see meenub. Kui see ei meenu neile enne, kui on juba aeg võtta järgmine annus, siis peavad nad jätma vahelejäänud annuse võtmata ja jätkama regulaarset ravimi võtmist raviskeemi järgi. Patsiendid ei tohi järgmisel korral võtta kahekordset annust ega määratust suuremat annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanuse järgi ei ole PREVYMIS'e annust vaja kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh' klass A) kuni mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustuse korral ei ole PREVYMIS'e annust vaja kohandada. PREVYMIS ei ole soovitatav raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Kombineeritud maksa- ja neerukahjustus

PREVYMIS ei ole soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidele, kellel on ka mõõdukas või raske neerukahjustus (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole PREVYMIS'e annust soovitatav kohandada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide kohta, kes saavad või ei saa dialüüsi, ei ole võimalik soovitusi anda. ESRD patsientide puhul ei ole efektiivsus ja ohutus tõestatud.

Lapsed

PREVYMIS'e ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb neelata tervelt, selle võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletti ei tohi poolitada, purustada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne manustamine pimosiidiga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Samaaegne manustamine tungaltera alkaloididega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Samaaegne manustamine naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).

Kui letermoviiri kasutatakse kombinatsioonis tsüklosporiiniga:

Dabigatraani, atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini või pitavastiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

CMV DNA jälgimine

Letermoviiri ohutus ja efektiivsus on tõestatud patsientidel, kellel enne profülaktika alustamist on CMV DNA testi tulemus negatiivne. CMV DNA jälgiti iganädalaselt kuni 14. transplantatsioonijärgse nädalani ning seejärel iga kahe nädala järel kuni 24. nädalani. Kliiniliselt olulise CMV DNA verekontsentratsiooni või CMV haigestumise esinemisel peatati profülaktika letermoviiriga ning alustati ennetavat standardravi (*pre-emptive therapy*, PET) või ravi. Patsientidel, kellel alustati profülaktikat letermoviiriga ja ravieelselt võetud CMV DNA analüüs osutus seejärel positiivseks, lubati profülaktikat jätkata tingimusel, et patsiendi seisund ei vastanud PET kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Ravimite koostoimetest tingitud risk kõrvaltoimete tekkeks või ravitoime vähenemiseks

PREVYMIS'e kasutamine samaaegselt teatud ravimitega võib põhjustada teadaolevaid või potentsiaalselt olulisi ravimi koostoimeid, mis mõnel juhul võivad viia:

- võimalike kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete, mille põhjuseks on letermoviiri või samaaegselt kasutatava ravimi kontsentratsioonide suurenemine;
- samaaegselt kasutatava ravimi plasmakontsentratsioonide märkimisväärse vähenemiseni, mis võib põhjustada samaaegselt kasutatava ravimipreparaadi ravitoime vähenemist.

Meetmeid nende teadaolevate või potentsiaalselt oluliste ravimi koostoimete ärahoidmiseks või raviks (kaasa arvatud annustamissoovitused) vt tabelist 1 (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Ravimi koostoimed

PREVYMIS't tuleb kasutada ettevaatusega koos ravimipreparaatidega, mis on kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraadid (nt alfentaniil, fentanüül ja kinidiin), sest samaaegne manustamine võib suurendada CYP3A substraatide plasmakontsentratsioone. Soovitav on hoolikas jälgimine ja/või samaaegselt manustatavate CYP3A substraatide annuste kohandamine (vt lõik 4.5).

Üldiselt on soovitatav tsüklosporiini, takroliimuse, siroliimuse intensiivsem jälgimine esimesel 2 nädalal pärast letermoviiriga ravi alustamist või lõpetamist (vt lõik 4.5), samuti pärast letermoviiri manustamist muutmist.

Letermoviir on ensüümide ja transporterite mõõdukas indutseerija. Indutseerimine võib põhjustada mõnede metaboliseeritavate ja transporditavate ravimipreparaatide plasmakontsentratsioonide vähenemist (vt lõik 4.5). Vorikonasooli kasutamisel on seetõttu soovitatav ravimikontsentratsioonide

terapeutiline jälgimine (*therapeutic drug monitoring*, TDM). Samaaegselt dabigatraani kasutamisest tuleb hoiduda dabigatraani efektiivsuse vähenemise riski tõttu.

Letermoviir võib suurendada OATP1B1/3 vahendusel transporditavate ravimpreparaatide (nagu paljud statiinid) plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5 ja tabel 1).

Abiained

PREVYMIS sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Üldine teave ekspositsiooni erinevuste kohta letermoviiri erinevate raviskeemide puhul

- Letermoviiri hinnangulised plasmakontsentratsioonid on erinevad sõltuvalt kasutatavast annustamisskeemist (vt tabel lõigus 5.2). Seetõttu sõltuvad letermoviiri ravimi koostoimete kliinilised tagajärjed sellest, millist letermoviiri raviskeemi kasutatakse ning kas letermoviiri kasutatakse kombinatsioonis tsüklosporiiniga või mitte.
- Tsüklosporiini ja letermoviiri kombinatsioon võib viia samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide enam väljendunud või täiendavate toimeteni võrreldes ainult letermoviiriga (vt tabel 1).

Teiste ravimpreparaatide mõju letermoviirile

Letermoviiri eliminatsioonirajad *in vivo* on eritumine sapiga ja glükuronisatsioon. Nende radade suhteline tähtsus on teadmata. Mõlemad eliminatsioonirajad hõlmavad aktiivset haaramist maksarakkudesse maksa tagasihaarde transporterite OATP1B1/ 3 kaudu. Pärast maksarakku haaramist toimub letermoviiri glükuronisatsioon UGT1A1 ja 3 vahendusel. Letermoviir näib alluvat ka P-gp ja BCRP poolt vahendatud väljavoolule maksas ja sooles (vt lõik 5.2).

Ravimi metabolismis osalevate ensüümide või transporterite indutseerimine

PREVYMIS'e (koos tsüklosporiiniga või ilma) samaaegne manustamine tugevate ja mõõdukate transporterite (nt P-gp) ja/või ensüümide (nt UGT-d) indutseerijatega ei ole soovitatav, sest see võib viia letermoviiri subterapeutilise ekspositsioonini (vt tabel 1).

- Tugevad indutseerijad on näiteks rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), rifabutiin ja fenobarbitaal.
- Mõõdukad indutseerijad on näiteks tiordasiin, modafiniil, ritonaviir, lopinaviir, efavirens ja etraviriin.

Rifampitsiini samaaegne manustamine põhjustas algul letermoviiri plasmakontsentratsioonide suurenemise (OATP1B1/3 ja/või P-gp inhibeerimise tõttu), mis ei ole kliiniliselt oluline, kuid millele järgneb rifampitsiini samaaegse manustamise jätkumisel letermoviiri plasmakontsentratsioonide kliiniliselt oluline vähenemine (P-gp/UGT indutseerimise tagajärjel) (vt tabel 1).

Teiste ravimpreparaatide täiendavad toimed letermoviirile juhul kui letermoviiri kasutatakse kombinatsioonis tsüklosporiiniga

OATP1B1 või 3 inhibiitorid

PREVYMIS'e manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad OATP1B1/3 transportereid võib põhjustada letermoviiri plasmakontsentratsioonide suurenemist. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga (mis on tugev OATP1B1/3 inhibiitor) on PREVYMIS'e soovitatav annus 240 mg üks

kord ööpäevas (vt tabel 1 ja lõigud 4.2 ja 4.5). Ettevaatus on soovitatav teiste OATP1B1/3 inhibiitorite lisamisel letermoviiri ja tsüklosporiini kombinatsioonile.

- OATP1B1 inhibiitorid on näiteks gemfibrosiil, erütromütsiin, klaritromütsiin ja mitmed proteaasi inhibiitorid (atasanaviir, simepreviir).

P-gp/BCRP inhibiitorid

In vitro tulemused viitavad sellele, et letermoviir on P-gp/BCRP substraat. Letermoviiri plasmakontsentratsioonide muutused P-gp/BCRP inhibeerimise tagajärjel itrakonasooli poolt ei olnud kliiniliselt olulised.

Letermoviiri mõju teistele ravimpreparaatidele

Ravimpreparaadid, mille eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi teel või on mõjutatud aktiivse transpordi poolt

Letermoviir on ensüümide ja transporterite üldine indutseerija *in vivo*. Eeldada võib indutseerivat toimet, välja arvatud juhtudel, kui inhibeeritakse ka teatud ensüüme või transportereid (vt allpool). Seetõttu võib letermoviir viia plasmaekspositsioonide vähenemiseni ja võimaliku samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide toime nõrgenemiseni, kui nende ravimpreparaatide eliminatsioon toimub põhiliselt metabolismi või aktiivse transpordi teel.

Indutseeriva toime ulatus sõltub letermoviiri manustamistest ja sellest, kas samaaegselt kasutatakse ka tsüklosporiini. Täielikku indutseerivat toimet on oodata pärast 10- kuni 14-päevast ravi letermoviiriga. Aeg, mis on vajalik konkreetse mõjutatud ravimpreparaadi tasakaaluseisundi saavutamiseks, mõjutab ühtlasi ka aega, mis on vajalik täieliku toime avaldumiseks plasmakontsentratsioonidele.

Letermoviir on CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 ja OAT3 inhibiitor *in vitro* kontsentratsioonide juures, mis on asjakohased *in vivo*. *In vivo* on teostatud uuringud, milles hinnati CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 kombineeritud mõju lisaks CYP2C19-le. *In vivo* kombineeritud mõju teistele loetletud ensüümidele ja transporteritele ei ole teada. Täpsem teave on esitatud allpool.

Ei ole teada, kas letermoviir võib mõjutada piperatsilliini/tasobaktaami, amfoteritsiin B ja mikafungiini ekspositsiooni. Võimalikke koostoimeid letermoviiri ja nende ravimpreparaatide vahel ei ole uuritud. Esineb teoreetiline risk ekspositsioonide vähenemiseks indutseerimise tagajärjel, kuid selle mõju ulatus ja seega ka kliiniline tähendus on praegu teadmata.

Ravimpreparaadid, mille metabolism toimub CYP3A vahendusel

Letermoviir on CYP3A mõõdukas inhibiitor *in vivo*. PREVYMIS[®] e ja suukaudse midasolaami (CYP3A substraat) samaaegne manustamine suurendab 2...3-kordselt midasolaami plasmakontsentratsioone. PREVYMIS[®] e samaaegne manustamine võib põhjustada samaaegselt manustatavate CYP3A substraatide plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulist suurenemist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

- Selliste ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks teatud immunosupressandid (nagu tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus), HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid ja amiodaroon (vt tabel 1). Pimosiidi ja tungaltera alkaloidide kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP3A inhibeeriva toime ulatus sõltub letermoviiri manustamistest ja sellest, kas samaaegselt kasutatakse ka tsüklosporiini.

Ajast sõltuva inhibeerimise ja samaaegse indutseerimise tõttu ei pruugi ensüümi üldine inhibeeriv toime saabuda varem kui 10...14 päeva pärast. Aeg, mis on vajalik spetsiifilise mõjutatud ravimpreparaadi tasakaaluseisundi saavutamiseks, mõjutab ühtlasi ka aega, mis on vajalik täieliku toime avaldumiseks plasmakontsentratsioonidele. Ravi lõpetamisel kulub 10...14 päeva, kuni inhibeeriv toime kaob. Kui rakendada jälgimist, siis on see soovitatav esimese 2 nädala jooksul pärast letermoviiriga ravi alustamist ja lõpetamist (vt lõik 4.4), samuti pärast letermoviiri manustamistee muutmist.

Ravimpreparaadid, mille transport toimub OATP1B1/3 vahendusel

Letermoviir on OATP1B1/3 transporterite inhibiitor. PREVYMIS'e manustamine võib põhjustada samaaegselt manustatavate OATP1B1/3 substraatide plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulist suurenemist.

- Selliste ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, feksofenadiin, repagliniid ja gliburiid (vt tabel 1). Võrreldes letermoviiri ilma tsüklosporiiniga manustamise raviskeeme, on toime pärast letermoviiri i.v. manustamist enam väljendunud kui pärast suukaudset manustamist.

OATP1B1/3 inhibeerimise toime ulatus samaaegselt manustatavatele ravimitele on tõenäoliselt suurem, kui PREVYMIS't manustatakse koos tsüklosporiiniga (mis on OATP1B1/3 tugev inhibiitor). Sellega tuleb arvestada, kui letermoviiri raviskeemi muudetakse ravi ajal OATP1B1/3 substraadiga.

Ravimpreparaadid, mille metabolism toimub CYP2C9 ja/või CYP2C19 vahendusel

PREVYMIS'e samaaegne manustamine vorikonasooliga (CYP2C19 substraat) põhjustab vorikonasooli plasmakontsentratsioonide märkimisväärset vähenemist, mis viitab sellele, et letermoviir on CYP2C19 indutseerija. Tõenäoline on ka CYP2C9 indutseerimine. Letermoviiril on võime vähendada CYP2C9 ja/või CYP2C19 substraatide ekspositsiooni, põhjustades potentsiaalselt subterapeutilisi kontsentratsioone.

- Selliste ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks varfariin, vorikonasool, diasepaam, lansoprasool, omeprasool, esomeprasool, pantoprasool, tilidiin, tolbutamiid (vt tabel 1).

Toime on eeldatavasti vähem väljendunud suukaudse letermoviiri kasutamisel ilma tsüklosporiiniga võrreldes i.v. letermoviiriga (koos tsüklosporiiniga või ilma) või suukaudse letermoviiri kasutamisel koos tsüklosporiiniga. Sellega tuleb arvestada, kui letermoviiri raviskeemi muudetakse ravi ajal CYP2C9 või CYP2C19 substraadiga. Vaadake eestpoolt ka üldist teavet indutseerimise kohta, mis puudutab koostoimete ajalisi piire.

Ravimpreparaadid, mille metabolism toimub CYP2C8 vahendusel

Letermoviir inhibeerib CYP2C8 *in vitro*, kuid võib ka indutseerida CYP2C8, lähtudes selle indutseerivast potentsiaalist. Kombineeritud toime *in vivo* on teadmata.

- Selline ravimpreparaat, mis põhiliselt elimineerub CYP2C8 vahendusel, on näiteks repagliniid (vt tabel 1). Repagliniidi ja letermoviiri samaaegne kasutamine koos tsüklosporiiniga või ilma ei ole soovitatav.

Ravimpreparaadid, mille transport toimub P-gp vahendusel sooles

Letermoviir on soole P-gp indutseerija. PREVYMIS'e manustamine võib põhjustada samaaegselt manustatavate ravimite kliiniliselt olulist plasmakontsentratsioonide vähenemist, kui nende ravimite transport sooles toimub olulisel määral P-gp vahendusel, näiteks dabigatraan ja sofosbuviiir.

Ravimpreparaadid, mille metabolism toimub CYP2B6, UGT1A1 vahendusel või transport toimub BCRP või OATP2B1 vahendusel

In vivo on letermoviir üldiselt indutseerija, kuid on täheldatud ka, et see inhibeerib *in vitro* CYP2B6, UGT1A1, BCRP ja OATP2B1. Kombineeritud toime *in vivo* on teadmata. Seetõttu võivad nende ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimpreparaatide plasmakontsentratsioonid samaaegselt manustamisel letermoviiriga kas suurened või väheneda. Soovitatav võib olla täiendav jälgimine; selliste ravimpreparaatide puhul vaadake nende tooteinfot.

- Ravimite hulka, mille metabolism toimub CYP2B6 vahendusel, kuulub näiteks bupropioon.

- Ravimite hulka, mille metabolism toimub UGT1A1 vahendusel, kuuluvad näiteks raltegraviir ja dolutegraviir.

- Ravimite hulka, mille transport toimub BCRP vahendusel, kuuluvad näiteks rosuvastatiin ja sulfasalasiin.

- OATP2B1 vahendusel transporditav ravimpreparaat on näiteks tseliprolool.

Ravimpreparaadid, mille transport toimub renaalse transporteri OAT3 vahendusel

In vitro andmed näitavad, et letermoviir on OAT3 inhibiitor; seetõttu võib letermoviir olla OAT3 inhibiitor ka *in vivo*. OAT3 poolt transporditavate ravimpreparaatide plasmakontsentratsioonid võivad suurened.

- OAT3 poolt transporditavad ravimpreparaadid on näiteks tsiprofloksatsiin, tenofoviir, imipeneem ja tsilastiin.

Üldine teave

Kui ravi tõttu PREVYMIS'ega kohandatakse samaaegselt kasutatavate ravimite annuseid, tuleb pärast PREVYMIS'ega ravi lõpetamist annuseid taas kohandada. Ka manustamistee või immunosupressandi vahetamisel võib olla vajalik kohandada annust.

Tabelis 1 on loetletud tõestatud või potentsiaalselt kliiniliselt olulised ravimi koostoimed. Kirjeldatud ravimi koostoimed põhinevad PREVYMIS'ega läbiviidud uuringutel või on PREVYMIS'e kasutamisel oodatavad ravimi koostoimed (vt lõigud 4.3, 4.4, 5.1 ja 5.2).

Tabel 1. Koostoimed ja annustamissoovitused manustamisel koos teiste ravimpreparaatidega. Pange tähele, et tabelis olevad andmed ei ole ulatuslikud, kuid sisaldavad näiteid kliiniliselt oluliste koostoimete kohta. Vaadake ka üldist teavet ravimitevaheliste koostoimete kohta eestpoolt.

Kui ei ole märgitud teisiti, siis on koostoimeuuringud läbi viidud suukaudse letermoviiriga, ilma tsüklosporiiniga. Palun pange tähele, et koostoimete potentsiaal ja kliinilised tagajärjed võivad olla erinevad sõltuvalt sellest, kas letermoviiri manustatakse suukaudselt või intravenoosselt, ning sellest, kas seda kasutatakse samaaegselt tsüklosporiiniga või eraldi. Manustamistee muutmisel või immunosupressandi vahetamisel tuleb uuesti lugeda soovitusi samaaegseks manustamiseks.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimetehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Antibiootikumid		
naftsilliin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Naftsilliin võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e ja naftsilliini samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
Seenevastased ained		
flukonasool (400 mg ühekordne annus)/letermoviir (480 mg ühekordne annus)	flukonasool ↔ AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) letermoviir ↔ AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Tasakaaluseisundis ei ole koostoimeid uuritud. Oodatav: flukonasool ↔ letermoviir ↔	Annust ei ole vaja kohandada.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
itrakonasool (200 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)/ letermoviir (480 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)	itrakonasool ↔ AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) letermoviir ↔ AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Annust ei ole vaja kohandada.
posakonasool [‡] (300 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	posakonasool ↔ AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Annust ei ole vaja kohandada.
vorikonasool [‡] (200 mg kaks korda ööpäevas)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	vorikonasool ↓ AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19 indutseerimine)	Kui samaaegne manustamine on vajalik, on soovitatav vorikonasooli TDM esimesel 2 nädalal pärast letermoviiriga ravi alustamist või lõpetamist, samuti pärast letermoviiri manustamist või immunosupressandi muutmist.
Mükobakterite vastased ained		
rifabutiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Rifabutiin võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine rifabutiiniga ei ole soovitatav.
rifampitsiin		
(600 mg ühekordne annus suukaudselt)/letermoviir (480 mg ühekordne annus suukaudselt)	letermoviir ↔ 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 ja/või P-gp inhibeerimine)	Rifampitsiini korduvad annused vähendavad letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine rifampitsiiniga ei ole soovitatav.
(600 mg ühekordne annus intravenoosselt)/letermoviir (480 mg ühekordne annus suukaudselt)	letermoviir ↔ 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 ja/või P-gp inhibeerimine)	
(600 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)/letermoviir (480 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)	letermoviir ↓ AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (OATP1B1/3 ja/või P-gp inhibeerimise ja P-gp/UGT indutseerimise liitunud toimed)	

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimetehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
(600 mg üks kord ööpäevas suukaudselt (24 h pärast rifampitsiini)) [§] /letermoviir (480 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)	letermoviir ↓ 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 indutseerimine)	
Antipsühhootikumid		
tioridasiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Tioridasiin võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine tioridasiiniga ei ole soovitatav.
Endoteliini antagonistid		
bosentaan	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Bosentaan võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine bosentaaniga ei ole soovitatav.
Viirusvastased ained		
atsikloviir [‡] (400 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	atsikloviir ↔ AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Annust ei ole vaja kohandada.
valatsikloviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: valatsikloviir ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Taimsed ravimid		
naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Naistepuna ürt võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine naistepuna ürdiga on vastunäidustatud.
HIV ravimid		
efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine) efavirens ↑ või ↓ (CYP2B6 inhibeerimine või indutseerimine)	Efavirens võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine efavirensiga ei ole soovitatav.
etraviriin, nevirapiin, ritonaviriin, lopinaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Need viirusvastased ained võivad vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine nende viirusvastaste ainetega ei ole soovitatav.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid		
atorvastatiin [‡] (20 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	atorvastatiin ↑ AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3 inhibeerimine)	Jälgida hoolikalt statiinidega seotud kõrvaltoimete suhtes. Samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega ei tohi atorvastatiini annus olla suurem kui 20 mg ööpäevas. [#] Ehkki PREVYMIS'e manustamist koos tsüklosporiiniga ei ole uuritud, on atorvastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine eeldatavasti suurem kui ainult koos PREVYMIS'ega kasutamisel. Kui PREVYMIS't manustatakse koos tsüklosporiiniga, on atorvastatiin vastunäidustatud.
simvastatiin, pitavastatiin, rosuvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid ↑ (CYP3A, OATP1B1/3 inhibeerimine)	Letermoviir võib oluliselt suurendada nende statiinide plasmakontsentratsioone. Samaaegne kasutamine koos ainult PREVYMIS'ega ei ole soovitatav. Kui PREVYMIS't kasutatakse samaaegselt tsüklosporiiniga, on nende statiinide kasutamine vastunäidustatud.
fluvastatiin, pravastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid ↑ (OATP1B1/3 ja/või BCRP inhibeerimine)	Letermoviir võib suurendada statiinide plasmakontsentratsioone. Kui PREVYMIS't manustatakse koos nende statiinidega, võib olla vajalik vähendada statiini annust [#] . Jälgida hoolikalt statiinidega seotud kõrvaltoimete suhtes (näiteks müopaatia). Kui PREVYMIS't manustatakse koos tsüklosporiiniga, ei ole pravastatiini soovitatav kasutada, aga fluvastatiini kasutamisel võib olla vajalik vähendada annust [#] . Patsienti tuleb hoolikalt jälgida statiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes nagu müopaatia.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Immunosuppressandid		
tsüklosporiin (50 mg ühekordne annus)/ letermoviir (240 mg ööpäevas)	tsüklosporiin ↑ AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A inhibeerimine)	PREVYMIS'e samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga tuleb PREVYMIS'e annust vähendada 240 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 5.1).
tsüklosporiin (200 mg ühekordne annus)/ letermoviir (240 mg ööpäevas)	letermoviir ↑ AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3 inhibeerimine)	Ravi ajal, siis kui muudetakse PREVYMIS'e manustamisteed, ning PREVYMIS'e ärajätmisel tuleb tihti jälgida tsüklosporiini täisverekontsentratsioone ja tsüklosporiini annust vastavalt kohandada [#] .
mükofenolaatmofetiil (1 g ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	mükofenoolhape ↔ AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) letermoviir ↔ AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Annust ei ole vaja kohandada.
siroliimus [‡] (2 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	siroliimus ↑ AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A inhibeerimine) Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↔	Ravi ajal PREVYMIS'ega, PREVYMIS'e manustamisteed vahetamisel ja pärast ravi lõpetamist tuleb tihti jälgida siroliimuse täisverekontsentratsioone ning kohandada vastavalt siroliimuse annust [#] . Alustades või lõpetades tsüklosporiini manustamist koos PREVYMIS'ega, on soovitatav hoolikalt jälgida siroliimuse kontsentratsioone. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga lugege ka siroliimuse tooteinfost spetsiifilisi annustamissoovitusi siroliimuse kasutamiseks koos tsüklosporiiniga. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga võib siroliimuse kontsentratsioonide suurenemise ulatus olla suurem kui ainult PREVYMIS'e kasutamisel.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimetehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
takroliimus (5 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	takroliimus ↑ AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A inhibeerimine)	Ravi ajal PREVYMIS'ega, PREVYMIS'e manustamistee vahetamisel ja pärast ravi lõpetamist tuleb tihti jälgida takroliimuse täisverekontsentratsioone ning kohandada vastavalt takroliimuse annust [#] .
takroliimus (5 mg ühekordne annus)/ letermoviir (80 mg kaks korda ööpäevas)	letermoviir ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	
Suukaudsed kontratseptiivid		
etüüülöstradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestreel (LNG) [‡] (0,15 mg) ühekordne annus/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	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)	Annust ei ole vaja kohandada.
Teised süsteemse toimega suukaudsed rasestumisvastased hormoonid	Rasestumisvastaste hormoonide ↓ risk	Letermoviir võib vähendada teiste suukaudsete rasestumisvastaste hormoonide plasmakontsentratsioone ning seeläbi vähendada nende efektiivsust. Suukaudse rasestumisvastase vahendi piisava rasestumisvastase toime tagamiseks tuleb valida EE ja LNG sisaldav preparaat.
Diabeedivastased ravimpreparaadid		
repagliniid	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: repagliniid ↑ või ↓ (CYP2C8 indutseerimine, CYP2C8 ja OATP1B inhibeerimine)	Letermoviir võib suurendada või vähendada repagliniidi plasmakontsentratsioone (kombineeritud toime on teadmata). Samaaegne kasutamine ei ole soovitav. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga on oodata repagliniidi plasmakontsentratsioonide suurenemist, mis on tingitud OATP1B täiendavast inhibeerimisest tsüklosporiini poolt. Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav [#] .

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
gliburiid	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: gliburiid ↑ (OATP1B1/3 inhibeerimine, CYP3A inhibeerimine, CYP2C9 indutseerimine)	Letermoviir võib suurendada gliburiidi plasmakontsentratsioone. Samaaegsel manustamisel gliburiidiga on soovitatav tihti jälgida glükoosi kontsentratsioone esimesel 1...2 nädalal pärast letermoviiriga ravi alustamist või lõpetamist, samuti pärast letermoviiri manustamistee muutmist. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga lugege ka gliburiidi tooteinfost spetsiifilisi annustamissoovitusi.
Epilepsiaavastased ravimpreparaadid (lugege ka üldist teksti)		
karbamasepiin fenobarbitaal	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Karbamasepiin või fenobarbitaal võivad vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine karbamasepiini või fenobarbitaaliga ei ole soovitatav.
fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine) fenütoiin ↓ (CYP2C9/19 indutseerimine)	Fenütoiin võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone vereplasmas. Letermoviir võib vähendada fenütoiini plasmakontsentratsioone. PREVYMIS'e samaaegne manustamine fenütoiiniga ei ole soovitatav.
Suukaudsed antikoagulandid		
varfariin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: varfariin ↓ (CYP2C9 indutseerimine)	Letermoviir võib vähendada varfariini plasmakontsentratsioone. Varfariini samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega tuleb tihti jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR) [#] . Esimese 2 nädala jooksul pärast letermoviiriga ravi alustamist või lõpetamist, samuti pärast letermoviiri või immunosupressandi manustamistee muutmist on soovitatav jälgimine.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimetehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
dabigatraan	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: dabigatraan ↓ (soole P-gp indutseerimine)	Letermoviir võib vähendada dabigatraani plasmakontsentratsioone ja vähendada dabigatraani efektiivsust. Dabigatraani samaaegselt kasutamisest tuleb hoiduda dabigatraani efektiivsuse vähenemise riski tõttu. PREVYMIS'e samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga on dabigatraan vastunäidustatud.
Rahustid		
midasolaam (1 mg ühekordne annus intravenoosselt)/ letermoviir (240 mg üks kord ööpäevas p.o.) midasolaam (2 mg ühekordne annus p.o.)/ letermoviir (240 mg üks kord ööpäevas p.o.)	midasolaam ↑ intravenoosne: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (CYP3A inhibeerimine)	PREVYMIS'e samaaegsel manustamisel midasolaamiga tuleb rakendada hoolikat kliinilist jälgimist hingamise pärssimise ja/või sedatsiooni pikenemise suhtes. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist [#] . Midasolaami plasmakontsentratsioonide suurenemine võib olla ulatuslikum, kui suukaudset midasolaami manustatakse koos letermoviiriga kliinilistes annustes, mitte uuritud annustes.
Opioidi agonistid		
Näited: alfentaniil, fentanüül	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: CYP3A vahendusel metaboliseeruvad opioidid ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel on soovitatav tihti jälgida nende ravimitega seotud kõrvaltoimete suhtes. Võimalik, et tuleb kohandada CYP3A vahendusel metaboliseeruvate opioidide annuseid [#] (vt lõik 4.4). Jälgimine on soovitatav ka manustamistee muutmise korral. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga võib nende CYP3A vahendusel metaboliseeruvate opioidide plasmakontsentratsioonide tõus olla suurem. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga ja alfentaniili või fentanüüliga tuleb rakendada hoolikat kliinilist jälgimist hingamise pärssimise ja/või prolongeeritud sedatsiooni suhtes. Lugege vastavat tooteinfot (vt lõik 4.4).

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Arütmiaavastased ravimpreparaadid		
amiodaroon	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: amiodaroon ↑ (peamiselt CYP3A inhibeerimine ja CYP2C8 inhibeerimine või indutseerimine)	Letermoviir võib suurendada amiodarooni plasmakontsentratsioone. Samaaegsel manustamisel on soovitatav tihti jälgida amiodarooniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Amiodarooni manustamisel koos PREVYMIS'ega tuleb regulaarselt jälgida amiodarooni kontsentratsioone [#] .
kinidiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: kinidiin ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Letermoviir võib suurendada kinidiini plasmakontsentratsioone. PREVYMIS'e manustamisel koos kinidiiniga tuleb rakendada hoolikat kliinilist jälgimist. Lugege vastavat tooteinfot. [#]
Kardiovaskulaarsed ravimpreparaadid		
digoksiin [‡] (0,5 mg ühekordne annus)/ letermoviir (240 mg kaks korda ööpäevas)	digoksiin ↔ AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp indutseerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
Prootonpumba inhibiitorid		
omeprasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: omeprasool ↓ (CYP2C19 indutseerimine) Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↔	Letermoviir võib vähendada CYP2C19 substraatide kontsentratsioone plasmas. Vajalik võib olla kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.
pantoprasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: pantoprasool ↓ (tõenäoliselt CYP2C19 indutseerimise tõttu) Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↔	Letermoviir võib vähendada CYP2C19 substraatide kontsentratsioone plasmas. Vajalik võib olla kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Erksust soodustavad ained		
modafiniil	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Modafiniil võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine modafiniiliga ei ole soovitatav.
<p>* Tabelis antud info ei ole täielik. [†] ↓ = vähenemine, ↑ = suurenemine ↔ = kliiniliselt ebaoluline muutus [‡] Ühesuunaline koostoimeuuring, milles hinnati letermoviiri mõju samaaegselt kasutatavale ravimpreparaadile. [§] Need andmed näitavad rifampitsiini mõju letermoviirile 24 tundi pärast viimast rifampitsiini annust. [#] Vt vastavat tooteinfot.</p>		

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed letermoviiri kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

PREVYMIS't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas letermoviir eritub inimese rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamika/toksikoloogia andmed loomade kohta on näidanud, et letermoviir eritub rinnapiima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Tuleb langetada otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/loobuda ravist PREVYMIS'ega, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puudus mõju emaste rottide viljakusele. Pöördumatut testikulaarset toksilisust ja kahjulikku toimet fertiilsusele täheldati isastel rottidel, kuid mitte isastel hiirtel ega isastel ahvidel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PREVYMIS võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnedel patsientidel on ravi ajal PREVYMIS'ega teatatud väsimusest ja peapööritusest, mis võivad mõjutada patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

PREVYMIS'e ohutust hinnati III faasi kliinilise uuringu (P001) põhjal, milles HSCT retsiptendid said ravi PREVYMIS'ega või platseeboga 14 transplantatsioonijärgsel nädalal ning neid jälgiti ohutuse suhtes kuni 24. transplantatsioonijärgse nädalani (vt lõik 5.1).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, mis esinesid vähemalt 1% PREVYMIS'e rühma patsientidest ja suurema esinemissagedusega kui platseeborühmas, olid iiveldus (7,2%), kõhulahtisus (2,4%) ja oksendamine (1,9%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis viisid PREVYMIS-ravi katkestamiseni, olid iiveldus (1,6%), oksendamine (0,8%) ja kõhuvalu (0,5%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes PREVYMIS't võtnud patsientidel identifitseeriti järgmised kõrvaltoimed. Allpool on loetletud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni < 1000) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 2. PREVYMIS'e kasutamisel identifitseeritud kõrvaltoimed

Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Aeg-ajalt	söögiisu vähenemine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	düsgeusia, peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	peapööritus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine
Aeg-ajalt	kõhuvalu
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Aeg-ajalt	alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	lihasspasmid
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt	kreatiniini taseme tõus veres
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Aeg-ajalt	väsimus, perifeersed tursed

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub kogemus PREVYMIS'e üleannusega inimesel. I faasi kliinilistes uuringutes manustati kuni 14 päeva 86 tervele isikule PREVYMIS'e annuseid, mis ulatusid 720 mg-st ööpäevas kuni 1440 mg-ni ööpäevas. Kõrvaltoimete profiil oli sarnane kliinilise annusega 480 mg ööpäevas. PREVYMIS'e

üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti kõrvaltoimete suhtes ja rakendada sobivat sümptomaatilist ravi.

On teadmata, kas PREVYMIS't saab olulisel määral süsteemsest vereringest dialüüsi abil eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, otsese toimega viirusvastased ained, ATC-kood: J05AX18

Toimemehhanism

Letermoviir pärsib CMV DNA terminaasi kompleksi, mis on vajalik viiruse progeense DNA lõikamiseks ja pakkimiseks. Letermoviir takistab õige ühikupikkusega genoomi moodustumist ja häirib viriooni küpsemist.

Viirusvastane aktiivsus

Letermoviiri EC₅₀ väärtuse mediaan kliiniliste CMV isolaatide kollektsiooni rakukultuuri infektsioonide mudelis oli 2,1 nM (vahemikus 0,7 nM kuni 6,1 nM, n=74).

Viirusresistentsus

Rakukultuuris

CMV geenid UL51, UL56 ja UL89 kodeerivad CMV DNA terminaasi alaühikuid. Rakukultuuris on kinnitatud letermoviiri suhtes vähenenud tundlikkusega CMV mutandid. pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) ja pUL89 (N320H, D344E) hõlmavaid asendusi ekspresseerivate rekombinantsete CMV mutantide EC₅₀ väärtused olid 1,6 kuni <10 korda suuremad võrreldes metsikut tüüpi referentsviiruse väärtustega; need asendused ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulised. pUL56 asendusi N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S ja R369T ekspresseerivate rekombinantsete CMV mutantide EC₅₀ väärtused olid 10 kuni 9300 korda suuremad võrreldes metsikut tüüpi referentsviirusega; mõnda neist asendustest on täheldatud patsientidel, kellel ebaõnnestus profülaktiline ravi kliinilistes uuringutes (vt allpool).

Kliinilistes uuringutes

IIb faasi uuringus, milles hinnati letermoviiri annuseid 60, 120 või 240 mg ööpäevas võrreldes platseeboga kuni 84 päeva jooksul 131 HSCT retsiptendil, viidi läbi DNA järjestuse analüüs UL56 valitud regioonis (aminohapped 231 kuni 369). Testmaterjal pärines 12-lt letermoviiriga ravitud patsiendilt, kellel profülaktika ebaõnnestus ning kellelt oli kogutud analüüsiks vajalik testmaterjal. Ühel patsiendil (kelle annus oli 60 mg ööpäevas) oli letermoviiri suhtes resistentne genotüübi variant (GV) (V236M).

III faasi uuringus (P001) viidi läbi DNA järjestuse analüüs kodeerimispiirkondade UL56 ja UL89 kogu ulatuses. Testmaterjal pärines 40-lt letermoviiriga ravitud patsiendilt FAS populatsioonis, kellel profülaktika ebaõnnestus ning kellelt oli kogutud analüüsiks vajalik testmaterjal. Kahel patsiendil tuvastati letermoviiri suhtes resistentsed GV-d, mõlemad asendused hõlmasid pUL56. Ühel patsiendil oli V236M asendus ja teisel patsiendil oli E237G asendus. Veel ühel patsiendil, kellel ravieelselt esines määratav CMV DNA (ja seetõttu ei kuulunud FAS populatsiooni), tuvastati pUL56 asendused C325W ja R369T pärast letermoviiri ärajätmist.

Ristuv resistentsus

Ristuv resistentsus ravimitega, millel on teistsugune toimemehhanism, on ebatõenäoline. Viiruspopulatsioonid, mille asendused põhjustavad resistentsust CMV DNA polümeraasi inhibiitorite suhtes (gantsükloviir, tsidofoviir ja foskarnet), on täielikult tundlikud letermoviiri toimele. Letermoviiri suhtes resistentsete asendustega rekombinantsete CMV tüvede paneel oli täielikult tundlik tsidofoviiri, foskarneti ja gantsükloviiri suhtes, erandiks oli pUL56 E237G asendusega rekombinantne tüvi, mille tundlikkus gantsükloviiri suhtes oli 2,1 korda väiksem võrreldes metsikut tüüpi viirusega.

Südame elektrofüsioloogia

Kuni 960 mg intravenoosete letermoviiri annuste mõju QTc intervallile hinnati randomiseeritud ühekordse annusega, platseebo- ja võrdlusravimiga (400 mg moksifloksatsiini suukaudselt) kontrollitud 4 perioodiga ristavas põhjalikus QT intervalli uuringus 38 tervel isikul. Pärast 960 mg intravenoosse letermoviiri manustamist ei pikenenud QTc intervall kliiniliselt olulisel määral plasmakontsentratsioonide juures, mis ületasid 480 mg intravenoosse annuse manustamise järgselt esinevat kontsentratsiooni ligikaudu 2-kordselt.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud CMV-seroposiivsed allogeensete hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni retsiipientid [R+]

Et hinnata profülaktikat letermoviiriga kui preventiivset strateegiat CMV infektsiooni või haiguse ennetamisel, uuriti letermoviiri efektiivsust mitmekesuselises topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (P001) täiskasvanud CMV-seroposiivsetel HSCT retsiipientidel [R+]. Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama kas 480 mg letermoviiri annust üks kord ööpäevas (mis kohandati 240 mg-ni manustamisel koos tsüklosporiiniga) või platseebot. Randomiseerimine kihitati vastavalt uurimiskohale ja CMV reaktivatsiooni riskile (kõrge või madal risk) uuringusse kaasamise hetkel. Letermoviiri manustamist alustati pärast HSCT-d (0. kuni 28. transplantatsioonijärgsel päeval) ning jätkati kuni 14 transplantatsioonijärgse nädalani. Letermoviiri manustati kas suukaudselt või intravenoosselt; letermoviiri annus jäi samaks sõltumata manustamisteest. Patsiente jälgiti 24 transplantatsioonijärgse nädala jooksul esmase efektiivsuse tulemusnäitaja suhtes ning jätku-uuringus 48 transplantatsioonijärgse nädalal jooksul.

Patsiente jälgiti CMV DNA suhtes üks kord nädalas kuni 14. transplantatsioonijärgse nädalani ja seejärel iga kahe nädala järel kuni 24. transplantatsioonijärgse nädalani, alustades CMV ennetavat standardravi, kui CMV DNA sisaldust veres peeti kliiniliselt oluliseks. Isikuid jälgiti jätku-uuringus kuni 48. transplantatsioonijärgse nädalani.

Kokku sai ravi 565 patsienti, neist 373 said letermoviiri (sealhulgas 99 patsienti, kes said vähemalt ühe intravenoosse annuse) ja 192 said platseebot (sealhulgas 48 patsienti, kes said vähemalt ühe intravenoosse annuse). Aja mediaan letermoviiri manustamise alguseni oli 9 päeva pärast transplantatsiooni. Kolmkümmend seitse protsenti (37%) patsientidest olid algselt läbinud siirdamise. Vanuse mediaan oli 54 aastat (vahemikus 18 kuni 78 aastat); 56 isikut (15,0%) olid 65-aastased või vanemad; 58% oli meessoost; 82% valgenahalised; 10% aasia päritolu; 2% mustanahalised või aafrika päritolu; 7% hispaania või ladinaameerika päritolu. Uuringu alghetkel sai 50% patsientidest müeloablatiivset ravi, 52% sai tsüklosporiini ja 42% sai takroliimust. Transplantatsiooni peapõhjuseks olid kõige sagedamini äge müeloidne leukeemia (38%), müeloblastiline sündroom (15%) ja lümfoom (13%). Kaksteist protsenti (12%) patsientidest olid uuringu algul CMV DNA suhtes positiivsed.

Uuringu alghetkel oli 31%-l patsientidest kõrge reaktivatsiooni risk ühe või mitme järgneva kriteeriumi alusel: HLA (*Human Leukocyte Antigen*, inimese leukotsüütide antigeen) -sugulasdoonor (õde-vend) vähemalt ühe mittevastavusega ühes järgmisest kolmest HLA geeni lookusest: HLA-A, -B või -DR: haploidne doonor; mittesugulasdoonor vähemalt ühe mittevastavusega ühes järgmisest neljast HLA geeni lookusest: HLA-A, -B, -C ja -DRB1; nabavädi vere kasutamine tüvirakkude allikana; *ex vivo* T-rakkudest puhastatud siirikute kasutamine; 2. või kõrgema astme siirik-peremehe

vastu haigus (*Graft-Versus-Host Disease*, GVHD), mille tõttu patsient vajab süsteemseid kortikosteroide.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja, kliiniliselt oluline CMV infektsioon defineeriti uuringus P001 kui CMV-vastase ennetava ravi alustamist vajava CMV DNA verekontsentratsiooni esinemissagedus või lõpp-organi CMV haiguse esinemus. Rakendati põhimõtet ravi mitteläbija=ebaõnnestumine (*Non-Completer=Failure*, NC=F), mille puhul kõik juhtumid, kus patsiendid katkestasid ravi enne 24 nädala möödumist transplantatsioonist või puudus tulemus 24. transplantatsioonijärgsel nädalal, loeti ebaõnnestumisteks.

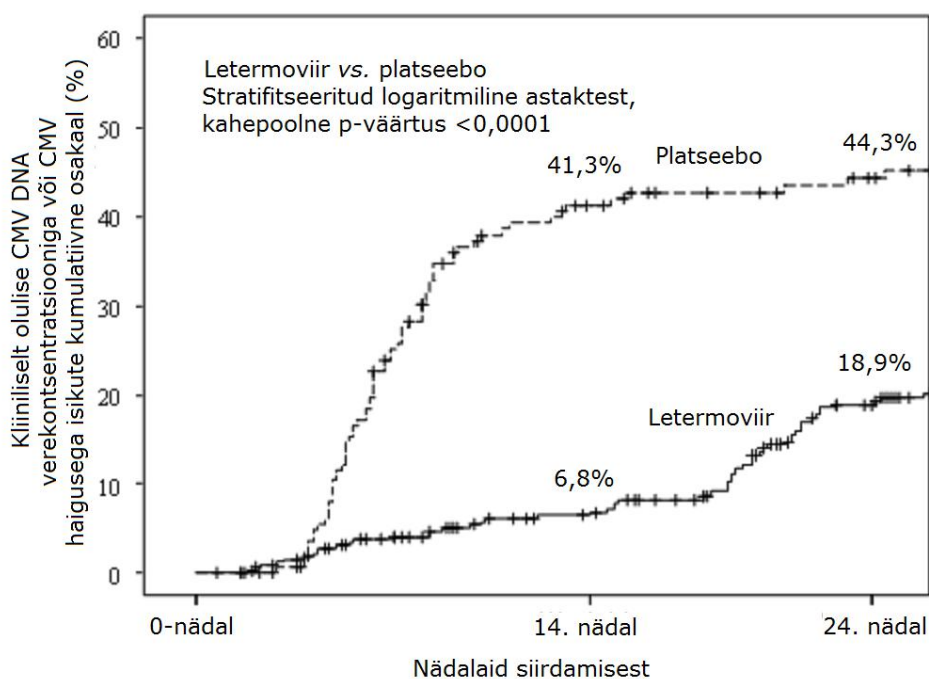
Esmase tulemusnäitaja analüüsis tõestati letermoviiri efektiivsuse paremus platseebo ees, nagu näidatud tabelis 3. Arvestuslik ravierinevus -23,5% loeti statistiliselt oluliseks (ühepoolne p-väärtus <0,0001).

Tabel 3. P001: efektiivsustulemused HSCT retsipientidel (NC=F põhimõte, FAS populatsioon)

Parameeter	Letermoviir (N=325) n (%)	Platseebo (N=170) n (%)
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (Isikute osakaal, kellel profülaktika ebaõnnestus 24. nädalaks)	122 (37,5)	103 (60,6)
Ebaõnnestumise põhjused†		
Kliiniliselt oluline CMV infektsioon	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-vastase PET alustamiseks nõutav CMV DNA sisaldus veres	52 (16,0)	68 (40,0)
Lõpporgani CMV haigus	5 (1,5)	3 (1,8)
Katkestas uuringu	56 (17,2)	27 (15,9)
Puuduvad tulemused	9 (2,8)	5 (2,9)
Kihtidele kohandatud ravierinevus (letermoviir- platseebo)§		
Erinevus (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-väärtus	<0,0001	
† Ebaõnnestumise kategooriad olid vastastikku välistavad ning põhinesid kategooriate hierarhiaal loetelu järjekorras.		
§ Protsentuaalse ravivastuse ravierinevuste 95% usaldusvahemikud ja p-väärtus on arvutatud kihtidele kohandatud Mantel-Haenszel'i meetodil; erinevust kaaluti valimi suuruse harmoniseeritud keskmisega mõlemas raviharus mõlema kihi puhul (kõrge või madal risk). Statistilise olulisuse kinnitamiseks kasutati ühepoolset p-väärtust ≤0,0249.		
FAS=täielik analüüsivalim (<i>Full analysis set</i>); FAS hõlmab randomiseeritud patsiente, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ning välistab isikud, kellel ravieelselt esines määratav CMV DNA. Puuduvate väärtuste arvestamisel lähtuti põhimõttest: ravi mitteläbija=ebaõnnestumine (NC=F). NC=F põhimõttel defineeriti ebaõnnestumisena kõik kliiniliselt olulise CMV infektsiooniga isikud või kes katkestasid ravi enneaegselt või puudus tulemus 24. transplantatsioonijärgse nädala visiidi lahtis. N = patsientide arv igas ravirühmas.		
n (%) = patsientide arv (protsent) igas alamkategoorias.		
Märkus. Patsientide osakaal, kellel oli määratav CMV viiruse DNA 1. päeval, mis arenes edasi kliiniliselt oluliseks CMV infektsiooniks, oli 24. transplantatsioonijärgseks nädalaks letermoviiri rühmas 64,6% (31/48) võrreldes 90,9%-ga (20/22) platseeborühmas. Hinnanguline erinevus (erinevuse 95% CI) oli -26,1% (-45,9%, -6,3%), nominaalse ühepoolse p-väärtusega <0,0048.		

Tegurid, mis olid seotud CMV DNA sisaldusega veres letermoviiriga ravitud patsientidel pärast 14. transplantatsioonijärgset nädalat, hõlmasid ravieelset kõrget riski CMV reaktivatsiooniks, GVHD, kortikosteroidide kasutamist ja doonori CMV-negatiivset seroloogilist staatust.

Joonis 1. P001: aeg CMV-vastase PET alustamiseni või lõpporgani CMV haiguse alguseni 24 transplantatsioonijärgse nädala kestel HSCT retsipientidel - Kaplan-Meieri kõver (FAS populatsioon)

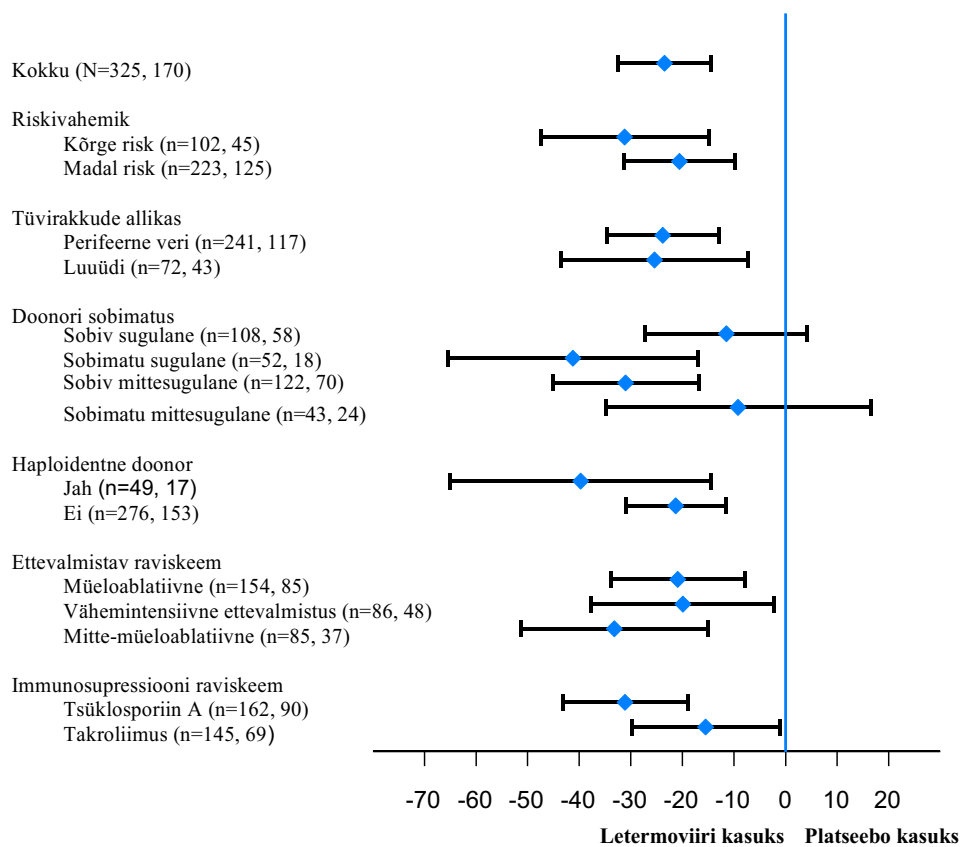


Ohustatud isikute arv		
— Letermoviir	325	212
- - - Platseebo	170	70

PREVYMIS'e ja platseeborühmades puudusid erinevused siirdamiste esinemissagedustes või siirdamiseni kulunud ajas.

Efektiivsustulemused olid püsivalt letermoviiri kasuks alagruppide lõikes, sh CMV reaktivatsiooni madal ja kõrge risk, ettevalmistavad raviskeemid ja samaaegsed immunosupressiooni raviskeemid (vt joonis 2).

Joonis 2: P001: CMV-vastast ennetavat ravi alustanud või CMV lõpporgani haigusega isikute osakaalud 24. siirdamisjärgsel nädalal valitud alarühmade kaupa blobogrammil (NC=F põhimõte, FAS populatsioon)



Letermoviiri - platseebo erinevus (%) ja 95% CI

NC=F, mitteläbija=ebaõnnestumine. NC=F põhimõttel loeti ebaõnnestunuks isikud, kes lahkusid uuringust enne 24. siirdamisjärgset nädalat või kellel puudusid 24. siirdamisjärgse nädala tulemused.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada PREVYMIS'ega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Letermoviiri farmakokineetikat on kirjeldatud pärast suukaudset ja intravenoosset manustamist tervetele isikutele ja HSCT retsipientidele. Ekspositsioon letermoviirile suurenes rohkem kui annusproportsionaalselt nii suukaudsel kui ka intravenoosel manustamisel. Mehhanism on tõenäoliselt OATP1B1/3 saturatsioon/autoinhibeerimine.

Tervetel isikutel olid 480 mg letermoviiri suukaudsel manustamisel üks kord ööpäevas geomeetrisel keskmisel tasakaaluseisundi AUC ja C_{max} väärtused vastavalt 71 500 nanogrammi•h/ml ja 13 000 nanogrammi/ml.

Letermoviir saavutas tasakaaluseisundi 9...10 päevaga, akumulatsioonimääradega 1,2 AUC ja 1 C_{max} puhul.

HSCT retsipientidel hinnati letermoviiri AUC-d populatsiooni farmakokineetika analüüsiga, milleks kasutati III faasi andmeid (vt tabel 4). Raviskeemide vahelised ekspositsioonide erinevused ei ole kliiniliselt olulised; efektiivsus püsis uuringus P001 täheldatud ekspositsioonide vahemikus ühtlasena.

Tabel 4. Letermoviiri AUC (ng•h/ml) väärtused HSCT retsipientidel

Raviskeem	Mediaan (90% usaldusintervall)*
480 mg suukaudne, ilma tsüklosporiiniga	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenoosne, ilma tsüklosporiiniga	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg suukaudne, tsüklosporiiniga	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenoosne, tsüklosporiiniga	70 300 (46 200; 106 000)
* Populatsiooni <i>post-hoc</i> ennustused populatsiooni farmakokineetika analüüsist III faasi andmete alusel	

Imendumine

Letermoviir imendus kiiresti, mediaanaeg plasma maksimaalse kontsentratsioonini (T_{max}) oli 1,5 kuni 3,0 tundi ning kontsentratsioon vähenes bifaasiliselt. HSCT retsipientidel oli letermoviiri annusega 480 mg üks kord ööpäevas biosaadavus hinnanguliselt ligikaudu 35%, kui suukaudset letermoviiri manustati ilma tsüklosporiiniga. Üksikisikutevaheline biosaadavuste erinevus oli hinnanguliselt ligikaudu 37%.

Tsüklosporiini mõju

HSCT retsipientidel suurendas tsüklosporiini samaaegne manustamine letermoviiri plasmakontsentratsioone OATP1B inhibeerimise tõttu. Letermoviiri biosaadavus annusega 240 mg üks kord ööpäevas oli hinnanguliselt 85%, kui suukaudset letermoviiri manustati patsientidele koos tsüklosporiiniga.

Letermoviiri samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga on letermoviiri soovitatav annus 240 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Toidu mõju

Tervetel isikutel ei mõjutanud 480 mg letermoviiri ühekordne suukaudne manustamine koos standardse rasvarikka eine ja kõrge kalorsusega einega üldist ekspositsiooni ravimile (AUC) ja põhjustas letermoviiri maksimaalsete kontsentratsioonide (C_{max}) ligikaudu 30%-lise suurenemise. Letermoviiri võib manustada suukaudselt koos toiduga või ilma, nagu seda on tehtud kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on tasakaaluseisundi keskmine jaotusruumala pärast ravimi intravenoosset manustamist HSCT retsipientidele hinnanguliselt 45,5 l.

Letermoviir seondub ulatuslikult (98,2%) inimese plasmavalkudega *in vitro*, sõltumata uuritud kontsentratsioonivahemikust (3 kuni 100 mg/l). Madalamatel kontsentratsioonidel täheldati mõningast saturatsiooni. Verest plasmasse jaotumise suhe on letermoviiri puhul 0,56 ja see ei sõltu kontsentratsioonivahemikust (0,1...10 mg/l) *in vitro* hinnangu alusel.

Prekliinilistes jaotumisuuringutes põhjustas letermoviiri jaotumine elundites ja kudedes kõige suuremaid kontsentratsioone seedetraktis, sapiteedes ja maksas ning madalaid kontsentratsioone ajus.

Biotransformatsioon

Enamuse letermoviiri saadustest plasmas moodustab muutumatu ravim (96,6%). Plasmas ei ole leitud peamisi metaboliite. Letermoviir eritub osaliselt UGT1A1/1A3 vahendusel toimuva glükuroniseerimise kaudu.

Eliminatsioon

Pärast 480 mg letermoviiri intravenooset manustamist tervetele isikutele on letermoviiri keskmine näiv poolväärtusaeg ligikaudu 12 tundi. Letermoviiri peamised eliminatsioonirajad on eritumine sapiga ning otsene glükuronisatsioon. Protsessis osalevad maksa sissehaarde transporterid OATP1B1 ja 3 ning seejärel UGT1A1/3 poolt katalüüsitud glükuronisatsioon.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on letermoviiri tasakaaluseisundi näiv kliirens pärast 480 mg intravenooset manustamist HSCT retsipientidele hinnanguliselt 4,84 l/h. Üksikisikutevaheline kliirensite erinevus on hinnanguliselt 24,6%.

Eritumine

Pärast radiomärgistatud letermoviiri suukaudset manustamist tuvastati 93,3% radioaktiivsusest roojas. Enamus letermoviirist eritus sapi kaudu muutumatul kujul ja väike kogus (6% annusest) atsüülglükuroniidmetaboliidina. Atsüül-glükuronid on roojas ebastabiilne. Letermoviiri eritumine uriiniga oli ebaoluline (<2% annusest).

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Maksakahjustus

Võrreldes tervete isikutega oli seondumata letermoviiri AUC mõõduka (Child-Pugh' klass B [CP-B], skoor 7...9) ja raske (Child-Pugh' klass C [CP-C], skoor 10...15) maksakahjustusega isikutel vastavalt ligikaudu 81% ja 4 korda suurem. Letermoviiri ekspositsiooni muutused mõõduka maksakahjustusega isikutel ei ole kliiniliselt olulised.

Märkimisväärset seondumata letermoviiri ekspositsiooni suurenemist võib eeldada mõõduka maksakahjustuse ning samaaegse mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Võrreldes tervete isikutega oli seondumata letermoviiri AUC mõõduka (eGFR 31 kuni 56,8 ml/min/1,73m²) ja raske (eGFR 11,9 kuni 28,1 ml/min/1,73m²) neerukahjustusega isikutel vastavalt ligikaudu 115 ja 81% suurem. Neid mõõdukast või raskest neerukahjustusest tingitud letermoviiri ekspositsiooni muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks. ESRD patsiente ei ole uuritud.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on 80...100 kg kehakaaluga isikutel letermoviiri AUC hinnanguliselt 18,7% väiksem kui isikutel kehakaaluga 67 kg. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on aasia päritolu isikutel letermoviiri AUC hinnanguliselt 33,2% suurem kui valge rassi esindajatel. See muutus ei ole kliiniliselt oluline.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei ole naiste ja meeste puhul erinevusi letermoviiri farmakokineetikas.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei mõjuta vanus letermoviiri farmakokineetikat. Puudub vajadus kohandada annuseid vastavalt vanusele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Soovitava inimeste annuse kasutamisel (*recommended human dose*, RHD) täheldati pöördumatut testikulaarset toksilisust üksnes rottidel süsteemsete ekspositsioonide (AUC) juures, mis ületasid

≥3-kordselt ekspositsiooni inimesel. Sellele toksilisusele oli iseloomulik seemnetorukete degeneratsioon ja oligospermia ning rakkude lagujäägid munandimanustes koos munandite ja munandimanuste massi vähenemisega. Rottidel ei esinenud testikulaarset toksilisust ekspositsioonide (AUC) juures, mis olid sarnased inimeste ekspositsiooniga RHD korral. Testikulaarset toksilisust ei täheldatud hiirtel ega ahvidel suurimate testitud annuste juures, mis vastasid 4- ja 2-kordsele inimeste ekspositsioonile RHD korral. Selle leiu tähendus inimestele on teadmata.

Teadaolevalt võib hüdroksüpropüülbetadeks põhjustada rottidel neerudes vakuolisatsiooni, kui seda manustatakse intravenoosselt suuremates annustes kui 50 mg/kg ööpäevas. Vakuolisatsiooni täheldati rottide neerudes, kellele manustati intravenoosselt tsüklodekstriiniga ettevalmistatud letermoviiri 1500 mg/kg ööpäevas, kusjuures abiaineks oli hüdroksüpropüülbetadeks.

Kartsinogeensus

Letermoviiri kartsinogeensus ei ole uuritud.

Mutageensus

Letermoviir ei olnud genotoksiline *in vitro* või *in vivo* uuringute seerias, kaasa arvatud mikrobioloogilise mutageensuse uuringud, kromosoomide aberratsioonide uuringud hiina hamstri munasarjarakkudel ning *in vivo* hiire mikronukleuste uuring.

Reproduktsioon

Fertiilsus

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringutes rottidel ei leitud letermoviiril toimeid emasloomade fertiilsusele. Isastel rottidel täheldati sperma kontsentratsioonide vähenemist, spermatoosoidide liikuvuse vähenemist ja viljakuse langust süsteemsetel ekspositsioonidel, mis ületasid ≥ 3-kordselt inimeste AUC väärtust RHD korral (vt „Üldine toksilisus“).

Ahvidele letermoviiri manustamisel ei leitud testikulaarsele toksilisusele viitavaid tõendeid histopatoloogilisel hindamisel, munandite suuruse mõõtmisel, hormoonide sisalduste määramisel veres (folliikuleid stimuleeriv hormoon, inhibiin B ja testosteroon) ning sperma kvaliteedi hindamisel (spermatoosoidide arv, liikuvus ja morfoloogia) süsteemsetel ekspositsioonidel, mis ületasid ligikaudu 2-kordselt inimeste AUC väärtust RHD korral.

Areng

Rottidel täheldati emasloomale toksilist toimet (kaasa arvatud kaalu juurdekasvu vähenemine) annusega 250 mg/kg ööpäevas (ületab ligikaudu 11-kordselt AUC väärtust RHD korral); järglastel täheldati lootekaalu vähenemist koos luustumise hilinemise, loodete kerge turselisuse, lühenenud nabaväädi ning lülisamba, roiete ja vaagnaluude muutuste ja väärarengute esinemuse suurenemisega. Annusega 50 mg/kg ööpäevas (ületab ligikaudu 2,5-kordselt AUC väärtust RHD korral) ei täheldatud toksilisi toimeid emasloomale ega arengule.

Küülikutel täheldati emasloomale toksilist toimet (kaasa arvatud suremus ja abordid) annusega 225 mg/kg ööpäevas (ületab ligikaudu 2-kordselt AUC väärtust RHD korral); järglastel täheldati lülisamba ja roiete väärarengute ja muutuste esinemuse suurenemist.

Pre- ja postnataalsetes arengu uuringutes manustati letermoviiri suukaudselt tiinetele rottidele. Arengutoksilisust ei täheldatud kuni suurima testitud ekspositsioonini (2-kordne AUC väärtus RHD korral).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Povidoon (E1201)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (ainult 480 mg tabletid) (E172)
Karnaubavaha (E903)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 28x1 tabletti polüamiid/alumiinium/PVC-alumiinium üksikannuselistes blistrites.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. jaanuar 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREVYMIS 240 mg infusioonilahuse kontsentraat
PREVYMIS 480 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

PREVYMIS 240 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks vial sisaldab 240 mg letermoviiri (12 ml vialis).
Üks ml sisaldab 20 mg letermoviiri.

PREVYMIS 480 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks vial sisaldab 480 mg letermoviiri (24 ml vialis).
Üks ml sisaldab 20 mg letermoviiri.

Teadavaimat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 23 mg (1 mmol) naatriumi ühes 240 mg vialis.
Ravim sisaldab 46 mg (2 mmol) naatriumi ühes 480 mg vialis.

Ravim sisaldab 1800 mg hüdroksüpropüülbetadeksi (tsüklodekstriin) ühes 240 mg annuses (12 ml vialis).

Ravim sisaldab 3600 mg hüdroksüpropüülbetadeksi (tsüklodekstriin) ühes 480 mg annuses (24 ml vialis).

Lisateave vt lõik 4.2.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge värvitu vedelik

pH vahemikus 7...8

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PREVYMIS on näidustatud tsütomegaloviiruse (CMV) reaktivatsiooni ja haiguse profülaktikaks täiskasvanud CMV-seropositiivsetel [R+] allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisel.

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi PREVYMIS'ega tohib alustada arst, kes on spetsialiseerunud allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise läbinud patsientide ravimisele.

Annustamine

PREVYMIS on saadaval ka suukaudse ravimvormina (240 mg ja 480 mg õhukese polümeerikattega tabletid).

PREVYMIS tablette ja infusioonilahuse kontsentrati võib kasutada vaheldumisi vastavalt arsti äranägemisele; annuse kohandamine ei ole vajalik.

PREVYMIS'e soovitatav annus on 480 mg üks kord ööpäevas.

Ravi PREVYMIS'ega tuleb alustada pärast vereloome tüvirakkude siirdamist (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT). Ravi PREVYMIS'ega võib alustada siirdamise päeval, kuid mitte hiljem kui 28 päeva pärast siirdamist. Ravi PREVYMIS'ega võib alustada nii enne kui ka pärast siirdamist. Profülaktika PREVYMIS'ega peab kestma 100 päeva pärast siirdamist.

Letermoviiri kasutamise efektiivsus ja ohutust rohkem kui 100 päeva jooksul ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Letermoviiriga profülaktika pikendamisest üle 100 päeva võib olla kasu mõnel patsiendil, kellel on suur risk CMV hiliseks reaktivatsiooniks (vt lõik 5.1). Letermoviiriga profülaktika kasutamisel rohkem kui 100 päeva jooksul on nõutav kasu/riski suhte hoolikas hindamine.

Annuse kohandamine

Kui PREVYMIS't manustatakse koos tsüklosporiiniga, tuleb PREVYMIS'e annust vähendada 240 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

- Kui ravi tsüklosporiiniga alustatakse pärast ravi alustamist PREVYMIS'ega, tuleb PREVYMIS'e järgmist annust vähendada 240 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Kui ravi tsüklosporiiniga katkestatakse pärast ravi alustamist PREVYMIS'ega, tuleb PREVYMIS'e järgmist annust suurendada 480 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Kui tsüklosporiini annustamine peatatakse ajutiselt seoses tsüklosporiini kõrge tasemega, ei ole PREVYMIS'e annust vaja kohandada.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb manustamata, tuleb see manustada nii kiiresti kui võimalik. Kui on juba aeg manustada järgmine annus, siis tuleb vahelejäänud annus jätta manustamata ja jätkata regulaarset ravimi manustamist raviskeemi järgi. Ärge manustage kahekordset annust või määratud annusest suuremat annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanuse järgi ei ole PREVYMIS'e annust vaja kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh' klass A) kuni mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustuse korral ei ole PREVYMIS'e annust vaja kohandada. PREVYMIS ei ole soovitatav raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Kombineeritud maksa- ja neerukahjustus

PREVYMIS ei ole soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidele, kellel on ka mõõdukas või raske neerukahjustus (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole PREVYMIS'e annust soovitatav kohandada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide kohta, kes saavad või ei saa dialüüsi, ei ole võimalik soovitusi anda. ESRD patsientide puhul ei ole efektiivsus ja ohutus tõestatud.

PREVYMIS'e infusioonilahuse kontsentraat sisaldab hüdroksüpropüülbetadeksi. Eeldatav kliiniline ekspositsioon hüdroksüpropüülbetadeksile pärast letermoviiri intravenooset manustamist on ligikaudu 3600 mg ööpäevas 480 mg letermoviiri annuse korral. Inimuuringutes intravenooselt manustatud letermoviiriga, ravi kestusega kuni 47 päeva, ei esinenud hüdroksüpropüülbetadeksi poolt põhjustatud neerukahjustuse juhtusid. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vähem kui 50 ml/min), kes saavad PREVYMIS't, võib esineda hüdroksüpropüülbetadeksi akumulereerumist organismis (vt lõik 5.3). Neil patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kreatiniini kliirensi tasemeid.

Lapsed

PREVYMIS'e ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Ainult intravenoosne.

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6).

PREVYMIS lahjendatud lahust peab manustama läbi steriilse 0,2-mikronilise või 0,22-mikronilise polüetersulfoonist (PES) süsteemisese filtri. Lahjendatud lahust ei tohi manustada läbi teiste filtrite kui steriilne 0,2-mikroniline või 0,22-mikroniline PES süsteemisene filter.

PREVYMIS't tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina. PREVYMIS't ei tohi manustada intravenoosse kiire süstena ega boolusena.

Pärast lahjendamist tuleb PREVYMIS't manustada intravenoosse infusioonina perifeerse või tsentraalveenikanüüli kaudu kokku ligikaudu 60 minuti jooksul. Manustada tuleb kogu infusioonikoti sisu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Samaaegne manustamine pimosiidiga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Samaaegne manustamine tungaltera alkaloididega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Samaaegne manustamine naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).

Kui letermoviiri kasutatakse kombinatsioonis tsüklosporiiniga:

Dabigatraani, atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini või pitavastiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

CMV DNA jälgimine

Letermoviiri ohutus ja efektiivsus on tõestatud patsientidel, kellel enne profülaktika alustamist on CMV DNA testi tulemus negatiivne. CMV DNA jälgiti iganädalaselt kuni 14. transplantatsioonijärgse nädalani ning seejärel iga kahe nädala järel kuni 24. nädalani. Kliiniliselt olulise CMV DNA verekontsentratsiooni või CMV haigestumise esinemisel peatati profülaktika letermoviiriga ning alustati ennetavat standardravi (*pre-emptive therapy*, PET) või ravi. Patsientidel, kellel alustati profülaktikat letermoviiriga ja ravieelselt võetud CMV DNA analüüs osutus seejärel positiivseks, lubati profülaktikat jätkata tingimusel, et patsiendi seisund ei vastanud PET kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Ravimite koostoimetest tingitud risk kõrvaltoimete tekkeks või ravitoime vähenemiseks

PREVYMIS'e kasutamine samaaegselt teatud ravimitega võib põhjustada teadaolevaid või potentsiaalselt olulisi ravimi koostoimeid, mis mõnel juhul võivad viia:

- võimalike kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete, mille põhjuseks on letermoviiri või samaaegselt kasutatava ravimi kontsentratsioonide suurenemine;
- samaaegselt kasutatava ravimi plasmakontsentratsioonide märkimisväärse vähenemiseni, mis võib põhjustada samaaegselt kasutatava ravimpreparaadi ravitoime vähenemist.

Meetmeid nende teadaolevate või potentsiaalselt oluliste ravimi koostoimete ärahoidmiseks või raviks (kaasa arvatud annustamissoovitused) vt tabelist 1 (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Ravimi koostoimed

PREVYMIS't tuleb kasutada ettevaatusega koos ravimpreparaatidega, mis on kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraadid (nt alfentaniil, fentanüül ja kinidiin), sest samaaegne manustamine võib suurendada CYP3A substraatide plasmakontsentratsioone. Soovitatav on hoolikas jälgimine ja/või samaaegselt manustatavate CYP3A substraatide annuste kohandamine (vt lõik 4.5).

Üldiselt on soovitatav tsüklosporiini, takroliimuse, siroliimuse intensiivsem jälgimine esimesel 2 nädalal pärast letermoviiriga ravi alustamist või lõpetamist (vt lõik 4.5), samuti pärast letermoviiri manustamist muutmist.

Letermoviir on ensüümide ja transporterite mõõdukas indutseerija. Indutseerimine võib põhjustada mõnede metaboliseeritavate ja transporditavate ravimpreparaatide plasmakontsentratsioonide vähenemist (vt lõik 4.5). Vorikonasooli kasutamisel on seetõttu soovitatav ravimikontsentratsioonide terapeutiline jälgimine (*therapeutic drug monitoring*, TDM).

Samaaegselt dabigatraani kasutamisest tuleb hoiduda dabigatraani efektiivsuse vähenemise riski tõttu.

Letermoviir võib suurendada OATP1B1/3 vahendusel transporditavate ravimpreparaatide (nagu paljud statiinid) plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5 ja tabel 1).

Manustamine läbi steriilse 0,2- või 0,22-mikronilise PES süsteemisese filtri

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat võib sisaldada väikest hulka tootega seotud väikeseid läbipaistvaid või valgeid osakesi. PREVYMIS lahjendatud lahust peab alati manustama läbi steriilse 0,2-mikronilise või 0,22-mikronilise PES süsteemisese filtri, sõltumata sellest, kas neid tootega seotud väikeseid osakesi on viaalis või lahjendatud lahuses näha või mitte (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

Abiained

Naatrium

Ravim sisaldab 23 mg (1 mmol) naatriumi ühes 240 mg viaalis, mis on võrdne 1,15%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Ravim sisaldab 46 mg (2 mmol) naatriumi ühes 480 mg viaalis, mis on võrdne 2,30%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Tsüklodekstriin

Ravim sisaldab 1800 mg hüdroksüpropüülbetadeksi (tsüklodekstriin) ühes 12 ml viaalis (240 mg annus).

Ravim sisaldab 3600 mg hüdroksüpropüülbetadeksi (tsüklodekstriin) ühes 24 ml viaalis (480 mg annus).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Üldine teave ekspositsiooni erinevuste kohta letermoviiri erinevate raviskeemide puhul

- Letermoviiri hinnangulised plasmakontsentratsioonid on erinevad sõltuvalt kasutatavast annustamisskeemist (vt tabel lõigus 5.2). Seetõttu sõltuvad letermoviiri ravimi koostoitmete kliinilised tagajärjed sellest, millist letermoviiri raviskeemi kasutatakse ning kas letermoviiri kasutatakse kombinatsioonis tsüklosporiiniga või mitte.
- Tsüklosporiini ja letermoviiri kombinatsioon võib viia samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide enam väljendunud või täiendavate toimeteni võrreldes ainult letermoviiriga (vt tabel 1).

Teiste ravimpreparaatide mõju letermoviirile

Letermoviiri eliminatsioonirajad *in vivo* on eritumine sapiga ja glükuronisatsioon. Nende radade suhteline tähtsus on teadmata. Mõlemad eliminatsioonirajad hõlmavad aktiivset haaramist maksarakkudesse maksa tagasihaarde transporterite OATP1B1/ 3 kaudu. Pärast maksarakku haaramist toimub letermoviiri glükuronisatsioon UGT1A1 ja 3 vahendusel. Letermoviir näib alluvat ka P-gp ja BCRP poolt vahendatud väljavoolule maksas ja sooles (vt lõik 5.2).

Ravimi metabolismis osalevate ensüümide või transporterite indutseerimine

PREVYMIS'e (koos tsüklosporiiniga või ilma) samaaegne manustamine tugevate ja mõõdukate transporterite (nt P-gp) ja/või ensüümide (nt UGT-d) indutseerijatega ei ole soovitatav, sest see võib viia letermoviiri subterapeutilise ekspositsioonini (vt tabel 1).

- Tugevad indutseerijad on näiteks rifampitsiin, fenütoin, karbamasepiin, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), rifabutiin ja fenobarbitaal.
- Mõõdukad indutseerijad on näiteks tioridasiin, modafiniil, ritonaviir, lopinaviir, efavirens ja etraviriin.

Rifampitsiini samaaegne manustamine põhjustas algul letermoviiri plasmakontsentratsioonide suurenemise (OATP1B1/3 ja/või P-gp inhibeerimise tõttu), mis ei ole kliiniliselt oluline, kuid millele järgneb rifampitsiini samaaegse manustamise jätkumisel letermoviiri plasmakontsentratsioonide kliiniliselt oluline vähenemine (P-gp/UGT indutseerimise tagajärjel) (vt tabel 1).

Teiste ravimpreparaatide täiendavad toimed letermoviirile juhul kui letermoviiri kasutatakse kombinatsioonis tsüklosporiiniga

OATP1B1 või 3 inhibiitorid

PREVYMIS'e manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad OATP1B1/3 transportereid võib põhjustada letermoviiri plasmakontsentratsioonide suurenemist. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga (mis on tugev OATP1B1/3 inhibiitor) on PREVYMIS'e soovitatav annus 240 mg üks kord ööpäevas (vt tabel 1 ja lõigud 4.2 ja 4.5). Ettevaatus on soovitatav teiste OATP1B1/3 inhibiitorite lisamisel letermoviiri ja tsüklosporiini kombinatsioonile.

- OATP1B1 inhibiitorid on näiteks gemfibrosiil, erütromütsiin, klaritromütsiin ja mitmed proteaasi inhibiitorid (atasevaniir, simepreviir).

P-gp/BCRP inhibiitorid

In vitro tulemused viitavad sellele, et letermoviir on P-gp/BCRP substraat. Letermoviiri plasmakontsentratsioonide muutused P-gp/BCRP inhibeerimise tagajärjel itrakonasooli poolt ei olnud kliiniliselt olulised.

Letermoviiri mõju teistele ravimpreparaatidele

Ravimpreparaadid, mille eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi teel või on mõjutatud aktiivse transpordi poolt

Letermoviir on ensüümide ja transporterite üldine indutseerija *in vivo*. Eeldada võib indutseerivat toimet, välja arvatud juhtudel, kui inhibeeritakse ka teatud ensüüme või transportereid (vt allpool). Seetõttu võib letermoviir viia plasmaekspositsioonide vähenemiseni ja võimaliku samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide toime nõrgenemiseni, kui nende ravimpreparaatide eliminatsioon toimub põhiliselt metabolismi või aktiivse transpordi teel.

Indutseeriva toime ulatus sõltub letermoviiri manustamistest ja sellest, kas samaaegselt kasutatakse ka tsüklosporiini.

Täielikku indutseerivat toimet on oodata pärast 10- kuni 14-päevast ravi letermoviiriga. Aeg, mis on vajalik konkreetse mõjutatud ravimpreparaadi tasakaaluseisundi saavutamiseks, mõjutab ühtlasi ka aega, mis on vajalik täieliku toime avaldumiseks plasmakontsentratsioonidele.

Letermoviir on CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 ja OAT3 inhibiitor *in vitro* kontsentratsioonide juures, mis on asjakohased *in vivo*. *In vivo* on teostatud uuringud, milles hinnati CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 kombineeritud mõju lisaks CYP2C19-le. *In vivo* kombineeritud mõju teistele loetletud ensüümidele ja transporteritele ei ole teada. Täpsem teave on esitatud allpool.

Ei ole teada, kas letermoviir võib mõjutada piperatsilliini/tasobaktaami, amfoteritsiin B ja mikafungiini ekspositsiooni. Võimalikke koostoimeid letermoviiri ja nende ravimpreparaatide vahel ei ole uuritud. Esineb teoreetiline risk ekspositsioonide vähenemiseks indutseerimise tagajärjel, kuid selle mõju ulatus ja seega ka kliiniline tähendus on praegu teadmata.

Ravimpreparaadid, mille metabolism toimub CYP3A vahendusel

Letermoviir on CYP3A mõõdukas inhibiitor *in vivo*. PREVYMIS'e ja suukaudse midasolaami (CYP3A substraat) samaaegne manustamine suurendab 2...3-kordselt midasolaami plasmakontsentratsioone. PREVYMIS'e samaaegne manustamine võib põhjustada samaaegselt manustatavate CYP3A substraatide plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulist suurenemist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

- Selliste ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks teatud immunosupressandid (nagu tsüklosporiin, takroliimus, sirolimus), HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid ja amiodaroon (vt tabel 1). Pimosiidi ja tungaltera alkaloidide kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP3A inhibeeriva toime ulatus sõltub letermoviiri manustamistest ja sellest, kas samaaegselt kasutatakse ka tsüklosporiini.

Ajast sõltuva inhibeerimise ja samaaegse indutseerimise tõttu ei pruugi ensüümi üldine inhibeeriv toime saabuda varem kui 10...14 päeva pärast. Aeg, mis on vajalik spetsiifilise mõjutatud ravimpreparaadi tasakaaluseisundi saavutamiseks, mõjutab ühtlasi ka aega, mis on vajalik täieliku toime avaldumiseks plasmakontsentratsioonidele. Ravi lõpetamisel kulub 10...14 päeva, kuni inhibeeriv toime kaob. Kui rakendada jälgimist, siis on see soovitatav esimese 2 nädala jooksul pärast letermoviiriga ravi alustamist ja lõpetamist (vt lõik 4.4), samuti pärast letermoviiri manustamistee muutmist.

Ravimpreparaadid, mille transport toimub OATP1B1/3 vahendusel

Letermoviir on OATP1B1/3 transporterite inhibiitor. PREVYMIS'e manustamine võib põhjustada samaaegselt manustatavate OATP1B1/3 substraatide plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulist suurenemist.

- Selliste ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, feksofenadiin, repagliniid ja gliburiid (vt tabel 1). Võrreldes letermoviiri ilma tsüklosporiinita manustamise raviskeeme, on toime pärast letermoviiri i.v. manustamist enam väljendunud kui pärast suukaudset manustamist.

OATP1B1/3 inhibeerimise ulatus samaaegselt manustatavatele ravimitele on tõenäoliselt suurem, kui PREVYMIS't manustatakse koos tsüklosporiiniga (mis on OATP1B1/3 tugev inhibiitor). Sellega tuleb arvestada, kui letermoviiri raviskeemi muudetakse ravi ajal OATP1B1/3 substraadiga.

Ravimpreparaadid, mille metabolism toimub CYP2C9 ja/või CYP2C19 vahendusel

PREVYMIS'e samaaegne manustamine vorikonasooliga (CYP2C19 substraat) põhjustab vorikonasooli plasmakontsentratsioonide märkimisväärset vähenemist, mis viitab sellele, et letermoviir on CYP2C19 indutseerija. Tõenäoline on ka CYP2C9 indutseerimine. Letermoviiril on võime vähendada CYP2C9 ja/või CYP2C19 substraatide ekspositsiooni, põhjustades potentsiaalselt subterapeutilisi kontsentratsioone.

- Selliste ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks varfariin, vorikonasool, diasepaam, lansoprasool, omeprasool, esomeprasool, pantoprasool, tilidiin, tolbutamiid (vt tabel 1).

Toime on eeldatavasti vähem väljendunud suukaudse letermoviiri kasutamisel ilma tsüklosporiinita võrreldes intravenoosse letermoviiriga (koos tsüklosporiiniga või ilma) või suukaudse letermoviiri kasutamisel koos tsüklosporiiniga. Sellega tuleb arvestada, kui letermoviiri raviskeemi muudetakse ravi ajal CYP2C9 või CYP2C19 substraadiga. Vaadake eestpoolt ka üldist teavet indutseerimise kohta, mis puudutab koostoimete ajalisi piire.

Ravimpreparaadid, mille metabolism toimub CYP2C8 vahendusel

Letermoviir inhibeerib CYP2C8 *in vitro*, kuid võib ka indutseerida CYP2C8, lähtudes selle indutseerivast potentsiaalist. Kombineeritud toime *in vivo* on teadmata.

- Selline ravimpreparaat, mis põhiliselt elimineerub CYP2C8 vahendusel, on näiteks repagliniid (vt tabel 1). Repagliniidi ja letermoviiri samaaegne kasutamine koos tsüklosporiiniga või ilma ei ole soovitatav.

Ravimpreparaadid, mille transport toimub P-gp vahendusel sooles

Letermoviir on soole P-gp indutseerija. PREVYMIS'e manustamine võib põhjustada samaaegselt manustatavate ravimite kliiniliselt olulist plasmakontsentratsioonide vähenemist, kui nende ravimite transport sooles toimub olulisel määral P-gp vahendusel, näiteks dabigatraan ja sofosbuviiir.

Ravimpreparaadid, mille metabolism toimub CYP2B6, UGT1A1 vahendusel või transport toimub BCRP või OATP2B1 vahendusel

In vivo on letermoviir üldiselt indutseerija, kuid on täheldatud ka, et see inhibeerib *in vitro* CYP2B6, UGT1A1, BCRP ja OATP2B1. Kombineeritud toime *in vivo* on teadmata. Seetõttu võivad nende ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimpreparaatide plasmakontsentratsioonid samaaegselt manustamisel letermoviiriga kas suurenedada või väheneda. Soovitatav võib olla täiendav jälgimine; selliste ravimpreparaatide puhul vaadake nende tooteinfot.

- Ravimite hulka, mille metabolism toimub CYP2B6 vahendusel, kuulub näiteks bupropioon.

- Ravimite hulka, mille metabolism toimub UGT1A1 vahendusel, kuuluvad näiteks raltegraviir ja dolutegraviir.

- Ravimite hulka, mille transport toimub BCRP vahendusel, kuuluvad näiteks rosuvastatiin ja sulfasalasiin.

- OATP2B1 vahendusel transporditav ravimpreparaat on näiteks tseliprolool.

Ravimpreparaadid, mille transport toimub renaalse transporteriga OAT3 vahendusel

In vitro andmed näitavad, et letermoviir on OAT3 inhibiitor; seetõttu võib letermoviir olla OAT3 inhibiitor ka *in vivo*. OAT3 poolt transporditavate ravimpreparaatide plasmakontsentratsioonid võivad suurenedada.

- OAT3 poolt transporditavad ravimpreparaadid on näiteks tsiprofloksatsiin, tenofoviir, imipeneem ja tsilastiin.

Üldine teave

Kui ravi tõttu PREVYMIS'ega kohandatakse samaaegselt kasutatavate ravimite annuseid, tuleb pärast PREVYMIS'ega ravi lõpetamist annuseid taas kohandada. Ka manustamistee või immunosupressandi vahetamisel võib olla vajalik kohandada annust.

Tabelis 1 on loetletud tõestatud või potentsiaalselt kliiniliselt olulised ravimi koostoimed. Kirjeldatud ravimi koostoimed põhinevad PREVYMIS'ega läbiviidud uuringutel või on PREVYMIS'e kasutamisel oodatavad ravimi koostoimed (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.2).

Tabel 1. Koostoimed ja annustamissoovitused manustamisel koos teiste ravimpreparaatidega. Pange tähele, et tabelis olevad andmed ei ole ulatuslikud, kuid sisaldavad näiteid kliiniliselt oluliste koostoimete kohta. Vaadake ka üldist teavet ravimitevaheliste koostoimete kohta eestpoolt.

Kui ei ole märgitud teisiti, siis on koostoimeuuringud läbi viidud suukaudse letermoviiriga, ilma tsüklosporiiniga. Palun pange tähele, et koostoimete potentsiaal ja kliinilised tagajärjed võivad olla erinevad sõltuvalt sellest, kas letermoviiri manustatakse suukaudselt või intravenoosselt, ning sellest, kas seda kasutatakse samaaegselt tsüklosporiiniga või eraldi. Manustamistee muutmisel või immunosuppressandi vahetamisel tuleb uuesti lugeda soovitusi samaaegseks manustamiseks.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Antibiootikumid		
naftsilliin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Naftsilliin võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e ja naftsilliini samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
Seenevastased ained		
flukonasool (400 mg ühekordne annus)/letermoviir (480 mg ühekordne annus)	flukonasool ↔ AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) letermoviir ↔ AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Tasakaaluseisundis ei ole koostoimeid uuritud. Oodatav: flukonasool ↔ letermoviir ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
itrakonasool (200 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)/ letermoviir (480 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)	itrakonasool ↔ AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) letermoviir ↔ AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Annust ei ole vaja kohandada.
posakonasool [‡] (300 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	posakonasool ↔ AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Annust ei ole vaja kohandada.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
vorikonasool [‡] (200 mg kaks korda ööpäevas)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	vorikonasool ↓ AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19 indutseerimine)	Kui samaaegne manustamine on vajalik, on soovitatav vorikonasooli TDM esimesel 2 nädalal pärast letermoviiriga ravi alustamist või lõpetamist, samuti pärast letermoviiri manustamist või immunosupressandi muutmist.
Mükobakterite vastased ained		
rifabutiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Rifabutiin võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine rifabutiiniga ei ole soovitatav.
rifampitsiin		
(600 mg ühekordne annus suukaudselt)/letermoviir (480 mg ühekordne annus suukaudselt)	letermoviir ↔ 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 ja/või P-gp inhibeerimine)	Rifampitsiini korduvad annused vähendavad letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine rifampitsiiniga ei ole soovitatav.
(600 mg ühekordne annus intravenoosselt)/letermoviir (480 mg ühekordne annus suukaudselt)	letermoviir ↔ 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 ja/või P-gp inhibeerimine)	
(600 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)/letermoviir (480 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)	letermoviir ↓ AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (OATP1B1/3 ja/või P-gp inhibeerimise ja P-gp/UGT indutseerimise liitunud toimed)	
(600 mg üks kord ööpäevas suukaudselt (24 h pärast rifampitsiini)) [§] /letermoviir (480 mg üks kord ööpäevas suukaudselt)	letermoviir ↓ 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 indutseerimine)	

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Antipsühhootikumid		
tioridasiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Tioridasiin võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine tioridasiiniga ei ole soovitatav.
Endoteliini antagonistid		
bosentaan	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Bosentaan võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine bosentaaniga ei ole soovitatav.
Viirusvastased ained		
atsikloviir [‡] (400 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	atsikloviir ↔ AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Annust ei ole vaja kohandada.
valatsikloviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: valatsikloviir ↔	Annust ei ole vaja kohandada.
Taimsed ravimid		
naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Naistepuna ürt võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine naistepuna ürdiga on vastunäidustatud.
HIV ravimid		
efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine) efavirens ↑ või ↓ (CYP2B6 inhibeerimine või indutseerimine)	Efavirens võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine efavirensiga ei ole soovitatav.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
etraviriin, nevirapiin, ritonaviir, lopinaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Need viirusvastased ained võivad vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine nende viirusvastaste ainetega ei ole soovitatav.
HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid		
atorvastatiin [‡] (20 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	atorvastatiin ↑ AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (CYP3A, OATP1B1/3 inhibeerimine)	Jälgida hoolikalt statiinidega seotud kõrvaltoimete suhtes. Samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega ei tohi atorvastatiini annus olla suurem kui 20 mg ööpäevas. [#] Ehkki PREVYMIS'e manustamist koos tsüklosporiiniga ei ole uuritud, on atorvastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine eeldatavasti suurem kui ainult koos PREVYMIS'ega kasutamisel. Kui PREVYMIS't manustatakse koos tsüklosporiiniga, on atorvastatiin vastunäidustatud.
simvastatiin, pitavastiin, rosuvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid ↑ (CYP3A, OATP1B1/3 inhibeerimine)	Letermoviir võib oluliselt suurendada nende statiinide plasmakontsentratsioone. Samaaegne kasutamine koos ainult PREVYMIS'ega ei ole soovitatav. Kui PREVYMIS't kasutatakse samaaegselt tsüklosporiiniga, on nende statiinide kasutamine vastunäidustatud.
fluvastatiin, pravastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid ↑ (OATP1B1/3 ja/või BCRP inhibeerimine)	Letermoviir võib suurendada statiinide plasmakontsentratsioone. Kui PREVYMIS't manustatakse koos nende statiinidega, võib olla vajalik vähendada statiini annust [#] . Jälgida hoolikalt statiinidega seotud kõrvaltoimete suhtes (näiteks müopaatia). Kui PREVYMIS't manustatakse koos tsüklosporiiniga, ei ole pravastatiini soovitatav kasutada, aga fluvastatiini kasutamisel võib olla vajalik vähendada annust [#] . Patsienti tuleb hoolikalt jälgida statiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes nagu müopaatia.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Immunosupressandid		
tsüklosporiin (50 mg ühekordne annus)/ letermoviir (240 mg ööpäevas)	tsüklosporiin ↑ AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A inhibeerimine)	PREVYMIS'e samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga tuleb PREVYMIS'e annust vähendada 240 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 5.1).
tsüklosporiin (200 mg ühekordne annus)/ letermoviir (240 mg ööpäevas)	letermoviir ↑ AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3 inhibeerimine)	Ravi ajal, siis kui muudetakse PREVYMIS'e manustamisteed, ning PREVYMIS'e äräjätmisel tuleb tihti jälgida tsüklosporiini täisverekontsentratsioone ja tsüklosporiini annust vastavalt kohandada [#] .
mükofenolaatmofetiil (1 g ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	mükofenoolhape ↔ AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) letermoviir ↔ AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Annust ei ole vaja kohandada.
siroliimus [‡] (2 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	siroliimus ↑ AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (CYP3A inhibeerimine) Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↔	Ravi ajal PREVYMIS'ega, PREVYMIS'e manustamistee vahetamisel ja pärast ravi lõpetamist tuleb tihti jälgida siroliimuse täisverekontsentratsioone ning kohandada vastavalt siroliimuse annust [#] . Alustades või lõpetades tsüklosporiini manustamist koos PREVYMIS'ega, on soovitatav hoolikalt jälgida siroliimuse kontsentratsioone. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga lugege ka siroliimuse tooteinfost spetsiifilisi annustamissoovitusi siroliimuse kasutamisel koos tsüklosporiiniga. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga võib siroliimuse kontsentratsioonide suurenemise ulatus olla suurem kui ainult PREVYMIS'e kasutamisel.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile[†] AUC, C_{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
takroliimus (5 mg ühekordne annus)/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	takroliimus ↑ AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A inhibeerimine)	Ravi ajal PREVYMIS'ega, PREVYMIS'e manustamistee vahetamisel ja pärast ravi lõpetamist tuleb tihti jälgida takroliimuse täisverekontsentratsioone ning kohandada vastavalt takroliimuse annust [#] .
takroliimus (5 mg ühekordne annus)/ letermoviir (80 mg kaks korda ööpäevas)	letermoviir ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Suukaudsed kontratseptiivid		
etünnüülöstradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestreel (LNG) [‡] (0,15 mg) ühekordne annus/ letermoviir (480 mg ööpäevas)	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)	Annust ei ole vaja kohandada.
Teised süsteemse toimega suukaudsed rasestumisvastased hormoonid	Rasestumisvastaste hormoonide ↓ risk	Letermoviir võib vähendada teiste suukaudsete rasestumisvastaste hormoonide plasmakontsentratsioone ning seeläbi vähendada nende efektiivsust. Suukaudse rasestumisvastase vahendi piisava rasestumisvastase toime tagamiseks tuleb valida EE ja LNG sisaldav preparaat.
Diabeedivastased ravimpreparaadid		
repagliniid	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: repagliniid ↑ või ↓ (CYP2C8 indutseerimine, CYP2C8 ja OATP1B inhibeerimine)	Letermoviir võib suurendada või vähendada repagliniidi plasmakontsentratsioone (kombineeritud toime on teadmata). Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga on oodata repagliniidi plasmakontsentratsioonide suurenemist, mis on tingitud OATP1B täiendavast inhibeerimisest tsüklosporiini poolt. Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav [#] .

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
gliburiid	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: gliburiid ↑ (OATP1B1/3 inhibeerimine, CYP3A inhibeerimine, CYP2C9 indutseerimine)	Letermoviir võib suurendada gliburiidi plasmakontsentratsioone. Samaaegsel manustamisel gliburiidiga on soovitatav tihti jälgida glükoosi kontsentratsioone esimesel 1...2 nädalal pärast letermoviiriga ravi alustamist või lõpetamist, samuti pärast letermoviiri manustamist muutmist. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga lugege ka gliburiidi tooteinfost spetsiifilisi annustamissoovitusi.
Epilepsiaavastased ravimpreparaadid (lugege ka üldist teksti)		
karbamasepiin fenobarbitaal	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Karbamasepiin või fenobarbitaal võivad vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine karbamasepiini või fenobarbitaaliga ei ole soovitatav.
fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine) fenütoiin ↓ (CYP2C9/19 indutseerimine)	Fenütoiin võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone vereplasmas. Letermoviir võib vähendada fenütoiini plasmakontsentratsioone. PREVYMIS'e samaaegne manustamine fenütoiiniga ei ole soovitatav.
Suukaudsed antikoagulandid		
varfariin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: varfariin ↓ (CYP2C9 indutseerimine)	Letermoviir võib vähendada varfariini plasmakontsentratsioone. Varfariini samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega tuleb tihti jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR) [#] . Esimese 2 nädala jooksul pärast letermoviiriga ravi alustamist või lõpetamist, samuti pärast letermoviiri või immunosupressandi manustamist muutmist on soovitatav jälgimine.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
dabigatraan	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: dabigatraan ↓ (soole P-gp indutseerimine)	Letermoviir võib vähendada dabigatraani plasmakontsentratsioone ja vähendada dabigatraani efektiivsust. Dabigatraani samaaegsest kasutamisest tuleb hoiduda dabigatraani efektiivsuse vähenemise riski tõttu. PREVYMIS'e samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga on dabigatraan vastunäidustatud.
Rahustid		
midasolaam (1 mg ühekordne annus intravenoosselt)/ letermoviir (240 mg üks kord ööpäevas p.o.) midasolaam (2 mg ühekordne annus p.o.)/ letermoviir (240 mg üks kord ööpäevas p.o.)	midasolaam ↑ intravenoosne: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) p.o.: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (CYP3A inhibeerimine)	PREVYMIS'e samaaegsel manustamisel midasolaamiga tuleb rakendada hoolikat kliinilist jälgimist hingamise pärssimise ja/või sedatsiooni pikenemise suhtes. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist [#] . Midasolaami plasmakontsentratsioonide suurenemine võib olla ulatuslikum, kui suukaudset midasolaami manustatakse koos letermoviiriga kliinilistes annustes, mitte uuritud annustes.
Opioidi agonistid		
Näited: alfentaniil, fentanüül	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: CYP3A vahendusel metaboliseeruvad opioidid ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel on soovitatav tihti jälgida nende ravimitega seotud kõrvaltoimete suhtes. Võimalik, et tuleb kohandada CYP3A vahendusel metaboliseeruvate opioidide annuseid [#] (vt lõik 4.4). Jälgimine on soovitatav ka manustamistee muutmise korral. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga võib nende CYP3A vahendusel metaboliseeruvate opioidide plasmakontsentratsioonide tõus olla suurem. PREVYMIS'e manustamisel koos tsüklosporiiniga ja alfentaniili või fentanüüliga tuleb rakendada hoolikat kliinilist jälgimist hingamise pärssimise ja/või prolungeeritud sedatsiooni suhtes. Lugege vastavat tooteinfot (vt lõik 4.4).

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Arütmiavastased ravimpreparaadid		
amiodaroon	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: amiodaroon ↑ (peamiselt CYP3A inhibeerimine ja CYP2C8 inhibeerimine või indutseerimine)	Letermoviir võib suurendada amiodarooni plasmakontsentratsioone. Samaaegsel manustamisel on soovitatav tihti jälgida amiodarooniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Amiodarooni manustamisel koos PREVYMIS'ega tuleb regulaarselt jälgida amiodarooni kontsentratsioone [#] .
kinidiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: kinidiin ↑ (CYP3A inhibeerimine)	Letermoviir võib suurendada kinidiini plasmakontsentratsioone. PREVYMIS'e manustamisel koos kinidiiniga tuleb rakendada hoolikat kliinilist jälgimist. Lugege vastavat tooteinfot. [#]
Kardiovaskulaarsed ravimpreparaadid		
digoksiin [‡] (0,5 mg ühekordne annus)/ letermoviir (240 mg kaks korda ööpäevas)	digoksiin ↔ AUC 0,88 (0,80; 0,96) (P-gp indutseerimine) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89)	Annust ei ole vaja kohandada.
Prootonpumba inhibiitorid		
omeprasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: omeprasool ↓ (CYP2C19 indutseerimine) Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↔	Letermoviir võib vähendada CYP2C19 substraatide kontsentratsioone plasmas. Vajalik võib olla kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.
pantoprasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: pantoprasool ↓ (tõenäoliselt CYP2C19 indutseerimise tõttu) Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↔	Letermoviir võib vähendada CYP2C19 substraatide kontsentratsioone plasmas. Vajalik võib olla kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

Samaaegselt kasutatav ravimpreparaat	Mõju kontsentratsioonile [†] AUC, C _{max} keskmine suhe (90% usaldusintervall) (tõenäoline toimemehhanism)	Soovitused samaaegsel manustamisel PREVYMIS'ega
Erksust soodustavad ained		
modafiniil	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodatav: letermoviir ↓ (P-gp/UGT indutseerimine)	Modafiniil võib vähendada letermoviiri kontsentratsioone plasmas. PREVYMIS'e samaaegne manustamine modafiniiliga ei ole soovitatav.
<p>* Tabelis antud info ei ole täielik. [†] ↓ = vähenemine, ↑ = suurenemine ↔ = kliiniliselt ebaoluline muutus [‡] Ühesuunaline koostoimeuuring, milles hinnati letermoviiri mõju samaaegselt kasutatavale ravimpreparaadile. [§] Need andmed näitavad rifampitsiini mõju letermoviirile 24 tundi pärast viimast rifampitsiini annust. [#] Vt vastavat tooteinfot.</p>		

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed letermoviiri kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

PREVYMIS't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ega rasedumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasedumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas letermoviir eritub inimese rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamika/toksikoloogia andmed loomade kohta on näidanud, et letermoviir eritub rinnapiima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Tuleb langetada otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/loobuda ravist PREVYMIS'ega, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puudus mõju emaste rottide viljakusele. Pöördumatut testikulaarset toksilisust ja kahjulikku toimet fertiilsusele täheldati isastel rottidel, kuid mitte isastel hiirtel ega isastel ahvidel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PREVYMIS võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnedel patsientidel on ravi ajal PREVYMIS'ega teatatud väsimusest ja peapööritusest, mis võivad mõjutada patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

PREVYMIS'e ohutust hinnati III faasi kliinilise uuringu (P001) põhjal, milles HSCT retsiptendid said ravi PREVYMIS'ega või platseeboga 14 transplantatsioonijärgsel nädalal ning neid jälgiti ohutuse suhtes kuni 24. transplantatsioonijärgse nädalani (vt lõik 5.1).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, mis esinesid vähemalt 1% PREVYMIS'e rühma patsientidest ja suurema esinemissagedusega kui platseeborühmas, olid iiveldus (7,2%), kõhulahtisus (2,4%) ja oksendamine (1,9%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis viisid PREVYMIS-ravi katkestamiseni, olid iiveldus (1,6%), oksendamine (0,8%) ja kõhuvalu (0,5%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes PREVYMIS't võtnud patsientidel identifitseeriti järgmised kõrvaltoimed. Allpool on loetletud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni < 1000) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 2. PREVYMIS'e kasutamisel identifitseeritud kõrvaltoimed

Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Aeg-ajalt	söögiisu vähenemine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	düsgeusia, peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	peapööritus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine
Aeg-ajalt	kõhuvalu
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Aeg-ajalt	alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	lihasspasmid
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt	kreatiniini taseme tõus veres
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Aeg-ajalt	väsimus, perifeersed tursed

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub kogemus PREVYMIS'e üleannusega inimesel. I faasi kliinilistes uuringutes manustati kuni 14 päeva 86 tervele isikule PREVYMIS'e annuseid, mis ulatusid 720 mg-st ööpäevas kuni 1440 mg-ni ööpäevas. Kõrvaltoimete profiil oli sarnane kliinilise annusega 480 mg ööpäevas. PREVYMIS'e üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti kõrvaltoimete suhtes ja rakendada sobivat sümptomaatilist ravi.

On teadmata, kas PREVYMIS't saab olulisel määral süsteemsest vereringest dialüüsi abil eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, otsese toimega viirusvastased ained, ATC-kood: J05AX18

Toimemehhanism

Letermoviir pärsib CMV DNA terminaasi kompleksi, mis on vajalik viiruse progeense DNA lõikamiseks ja pakkimiseks. Letermoviir takistab õige ühikupikkusega genoomi moodustumist ja häirib viriooni küpsemist.

Viirusvastane aktiivsus

Letermoviiri EC₅₀ väärtuse mediaan kliiniliste CMV isolaatide kollektsiooni rakukultuuri infektsioonide mudelis oli 2,1 nM (vahemikus 0,7 nM kuni 6,1 nM, n=74).

Viirusresistentsus

Rakukultuuris

CMV geenid UL51, UL56 ja UL89 kodeerivad CMV DNA terminaasi alaühikuid. Rakukultuuris on kinnitatud letermoviiri suhtes vähenenud tundlikkusega CMV mutandid. pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) ja pUL89 (N320H, D344E) hõlmavaid asendusi ekspresseerivate rekombinantsete CMV mutantide EC₅₀ väärtused olid 1,6 kuni <10 korda suuremad võrreldes metsikut tüüpi referentsviiruse väärtustega; need asendused ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulised. pUL56 asendusi N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S ja R369T ekspresseerivate rekombinantsete CMV mutantide EC₅₀ väärtused olid 10 kuni 9300 korda suuremad võrreldes metsikut tüüpi referentsviirusega; mõnda neist asendustest on täheldatud patsientidel, kellel ebaõnnestus profülaktiline ravi kliinilistes uuringutes (vt allpool).

Kliinilistes uuringutes

IIb faasi uuringus, milles hinnati letermoviiri annuseid 60, 120 või 240 mg ööpäevas võrreldes platseeboga kuni 84 päeva jooksul 131 HSCT retsiptendil, viidi läbi DNA järjestuse analüüs UL56 valitud regioonis (aminohapped 231 kuni 369). Testmaterjal pärines 12-lt letermoviiriga ravitud patsiendilt, kellel profülaktika ebaõnnestus ning kellelt oli kogutud analüüsiks vajalik testmaterjal. Ühel patsiendil (kelle annus oli 60 mg ööpäevas) oli letermoviiri suhtes resistentne genotüübi variant (GV) (V236M).

III faasi uuringus (P001) viidi läbi DNA järjestuse analüüs kodeerimispiirkondade UL56 ja UL89 kogu ulatuses. Testmaterjal pärines 40-lt letermoviiriga ravitud patsiendilt FAS populatsioonis, kellel profülaktika ebaõnnestus ning kellelt oli kogutud analüüsiks vajalik testmaterjal. Kahel patsiendil tuvastati letermoviiri suhtes resistentseid GV-d, mõlemad asendused hõlmasid pUL56. Ühel patsiendil

oli V236M asendus ja teisel patsiendil oli E237G asendus. Veel ühel patsiendil, kellel ravieelselt esines määratav CMV DNA (ja seetõttu ei kuulunud FAS populatsiooni), tuvastati pUL56 asendused C325W ja R369T pärast letermoviiri ärajätmist.

Ristuv resistentsus

Ristuv resistentsus ravimitega, millel on teistsugune toimemehhanism, on ebatõenäoline. Viiruspopulatsioonid, mille asendused põhjustavad resistentsust CMV DNA polümeraasi inhibiitorite suhtes (gantsükloviir, tsidofoviir ja foskarnet), on täielikult tundlikud letermoviiri toimele. Letermoviiri suhtes resistentsete asendustega rekombinantsete CMV tüvede paneel oli täielikult tundlik tsidofoviiri, foskarneti ja gantsükloviiri suhtes, erandiks oli pUL56 E237G asendusega rekombinantne tüvi, mille tundlikkus gantsükloviiri suhtes oli 2,1 korda väiksem võrreldes metsikut tüüpi viirusega.

Südame elektrofüsioloogia

Kuni 960 mg intravenoosete letermoviiri annuste mõju QTc intervallile hinnati randomiseeritud ühekordse annusega, platseebo- ja võrdlusravimiga (400 mg moksifloksatsiini suukaudselt) kontrollitud 4 perioodiga ristavas põhjalikus QT intervalli uuringus 38 tervel isikul. Pärast 960 mg intravenoosse letermoviiri manustamist ei pikenenud QTc intervall kliiniliselt olulisel määral plasmakontsentratsioonide juures, mis ületasid 480 mg intravenoosse annuse manustamise järgselt esinevat kontsentratsiooni ligikaudu 2-kordselt.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud CMV-seropositiivsed allogeensete hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni retsiptendid [R+]

Et hinnata profülaktikat letermoviiriga kui preventiivset strateegiat CMV infektsiooni või haiguse ennetamisel, uuriti letermoviiri efektiivsust mitmekesuses topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (P001) täiskasvanud CMV-seropositiivsetel HSCT retsiptentidel [R+]. Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama kas 480 mg letermoviiri annust üks kord ööpäevas (mis kohandati 240 mg-ni manustamisel koos tsüklosporiiniga) või platseebot. Randomiseerimine kihitati vastavalt uurimiskohale ja CMV reaktivatsiooni riskile (kõrge või madal risk) uuringusse kaasamise hetkel. Letermoviiri manustamist alustati pärast HSCT-d (0. kuni 28. transplantatsioonijärgsel päeval) ning jätkati kuni 14 transplantatsioonijärgse nädalani. Letermoviiri manustati kas suukaudselt või intravenoosselt; letermoviiri annus jäi samaks sõltumata manustamisteest. Patsiente jälgiti 24 transplantatsioonijärgse nädala jooksul esmase efektiivsuse tulemusnäitaja suhtes ning jätku-uuringus 48 transplantatsioonijärgse nädalal jooksul.

Patsiente jälgiti CMV DNA suhtes üks kord nädalas kuni 14. transplantatsioonijärgse nädalani ja seejärel iga kahe nädala järel kuni 24. transplantatsioonijärgse nädalani, alustades CMV ennetavat standardravi, kui CMV DNA sisaldust veres peeti kliiniliselt oluliseks. Isikuid jälgiti jätku-uuringus kuni 48. transplantatsioonijärgse nädalani.

Kokku sai ravi 565 patsienti, neist 373 said letermoviiri (sealhulgas 99 patsienti, kes said vähemalt ühe intravenoosse annuse) ja 192 said platseebot (sealhulgas 48 patsienti, kes said vähemalt ühe intravenoosse annuse). Aja mediaan letermoviiri manustamise alguseni oli 9 päeva pärast transplantatsiooni. Kolmkümmend seitse protsenti (37%) patsientidest olid algselt läbinud siirdamise. Vanuse mediaan oli 54 aastat (vahemikus 18 kuni 78 aastat); 56 isikut (15,0%) olid 65-aastased või vanemad; 58% oli meessoost; 82% valgenahalised; 10% aasia päritolu; 2% mustanahalised või aafrika päritolu; 7% hispaania või ladinaameerika päritolu. Uuringu alghetkel sai 50% patsientidest müeloablatiivset ravi, 52% sai tsüklosporiini ja 42% sai takroliimust. Transplantatsiooni peapõhjuseks olid kõige sagedamini äge müeloidne leukeemia (38%), müeloblastiline sündroom (15%) ja lümfoom (13%). Kaksteist protsenti (12%) patsientidest olid uuringu algul CMV DNA suhtes positiivsed.

Uuringu alghetkel oli 31%-l patsientidest kõrge reaktivatsiooni risk ühe või mitme järgneva kriteeriumi alusel: HLA (*Human Leukocyte Antigen*, inimese leukotsüütide antigeen) -sugulasdoonor

(õde-vend) vähemalt ühe mittevastavusega ühes järgmisest kolmest HLA geeni lookusest: HLA-A, -B või -DR: haploidentne doonor; mittesugulasdoonor vähemalt ühe mittevastavusega ühes järgmisest neljast HLA geeni lookusest: HLA-A, -B, -C ja -DRB1; nabaväädi vere kasutamine tüvirakkude allikana; *ex vivo* T-rakkudest puhastatud siirikute kasutamine; 2. või kõrgema astme siirik-peremehe vastu haigus (*Graft-Versus-Host Disease*, GVHD), mille tõttu patsient vajab süsteemseid kortikosteroide.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja, kliiniliselt oluline CMV infektsioon defineeriti uuringus P001 kui CMV-vastase ennetava ravi alustamist vajava CMV DNA verekontsentratsiooni esinemissagedus või lõpp-organi CMV haiguse esinemus. Rakendati põhimõtet ravi mitteläbija=ebaõnnestumine (*Non-Completer=Failure*, NC=F), mille puhul kõik juhtumid, kus patsiendid katkestasid ravi enne 24 nädala möödumist transplantatsioonist või puudus tulemus 24. transplantatsioonijärgsel nädalal, loeti ebaõnnestumisteks.

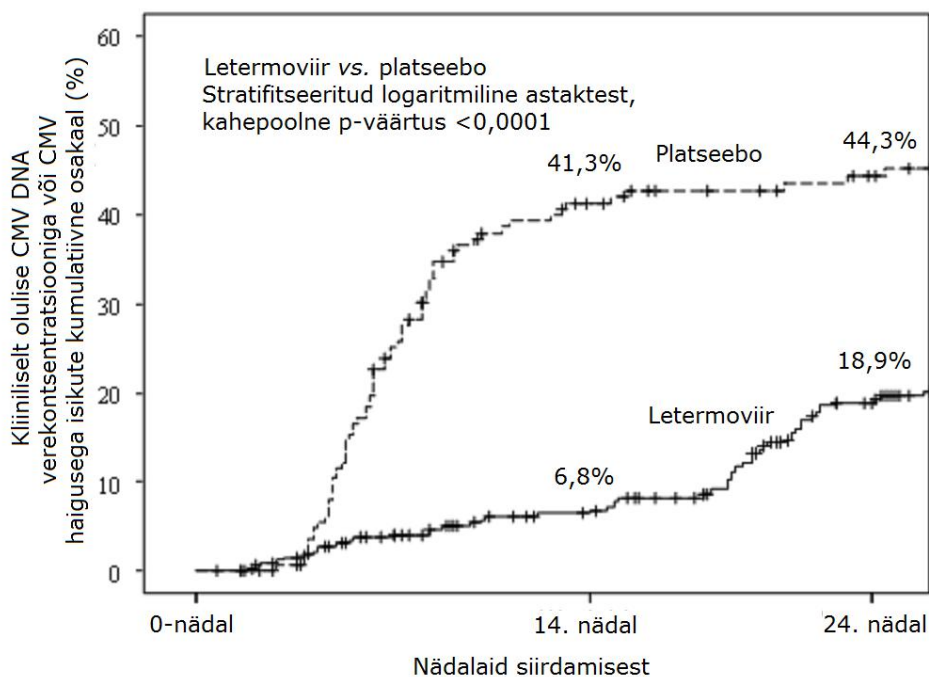
Esmase tulemusnäitaja analüüsis tõestati letermoviiri efektiivsuse paremus platseebo ees, nagu näidatud tabelis 3. Arvestuslik ravierinevus -23,5% loeti statistiliselt oluliseks (ühepoolne p-väärtus <0,0001).

Tabel 3. P001: efektiivsustulemused HSCT retsiipientidel (NC=F põhimõte, FAS populatsioon)

Parameeter	Letermoviir (N=325) n (%)	Platseebo (N=170) n (%)
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (Isikute osakaal, kellel profülaktika ebaõnnestus 24. nädalaks)	122 (37,5)	103 (60,6)
Ebaõnnestumise põhjused†		
Kliiniliselt oluline CMV infektsioon	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV-vastase PET alustamiseks nõutav CMV DNA sisaldus veres	52 (16,0)	68 (40,0)
Lõpporgani CMV haigus	5 (1,5)	3 (1,8)
Katkestas uuringu	56 (17,2)	27 (15,9)
Puuduvad tulemused	9 (2,8)	5 (2,9)
Kihtidele kohandatud ravierinevus (letermoviir- platseebo)§		
Erinevus (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-väärtus	<0,0001	
<p>† Ebaõnnestumise kategooriad olid vastastikku välistavad ning põhinesid kategooriate hierarhial loetelu järjekorras.</p> <p>§ Protsentuaalse ravivastuse ravierinevuste 95% usaldusvahemikud ja p-väärtus on arvatud kihtidele kohandatud Mantel-Haenszel'i meetodil; erinevust kaaluti valimi suuruse harmoniseeritud keskmisega mõlemas raviharus mõlema kihi puhul (kõrge või madal risk). Statistilise olulisuse kinnitamiseks kasutati ühepoolset p-väärtust $\leq 0,0249$.</p> <p>FAS=täielik analüüsivalim (<i>Full analysis set</i>); FAS hõlmab randomiseeritud patsiente, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ning välistab isikud, kellel ravieelselt esines määratav CMV DNA. Puuduvate väärtuste arvestamise põhimõte: ravi mitteläbija=ebaõnnestumine (NC=F) põhimõte. NC=F põhimõttel defineeriti ebaõnnestumisena kõik kliiniliselt olulise CMV infektsiooniga isikud või kes katkestasid ravi enneaegselt või puudus tulemus 24. transplantatsioonijärgse nädala visiidi lahtris. N = patsientide arv igas ravirühmas.</p> <p>n (%) = patsientide arv (protsent) igas alamkategoorias.</p> <p>Märkus. Patsientide osakaal, kellel oli määratav CMV viiruse DNA 1. päeval, mis arenes edasi kliiniliselt oluliseks CMV infektsiooniks, oli 24. transplantatsioonijärgseks nädalaks letermoviiri rühmas 64,6% (31/48) võrreldes 90,9%-ga (20/22) platseeborühmas. Hinnanguline erinevus (erinevuse 95% CI) oli -26,1% (-45,9%, -6,3%), nominaalse ühepoolse p-väärtusega <0,0048.</p>		

Tegurid, mis olid seotud CMV DNA sisaldusega veres letermoviiriga ravitud patsientidel pärast 14. transplantatsioonijärgset nädalat, hõlmasid ravieelset kõrget riski CMV reaktivatsiooniks, GVHD, kortikosteroidide kasutamist ja doonori CMV-negatiivset seroloogilist staatust.

Joonis 1. P001: aeg CMV-vastase PET alustamiseni või lõpporgani CMV haiguse alguseni 24 transplantatsioonijärgse nädala kestel HSCT retsipientidel - Kaplan-Meieri kõver (FAS populatsioon)

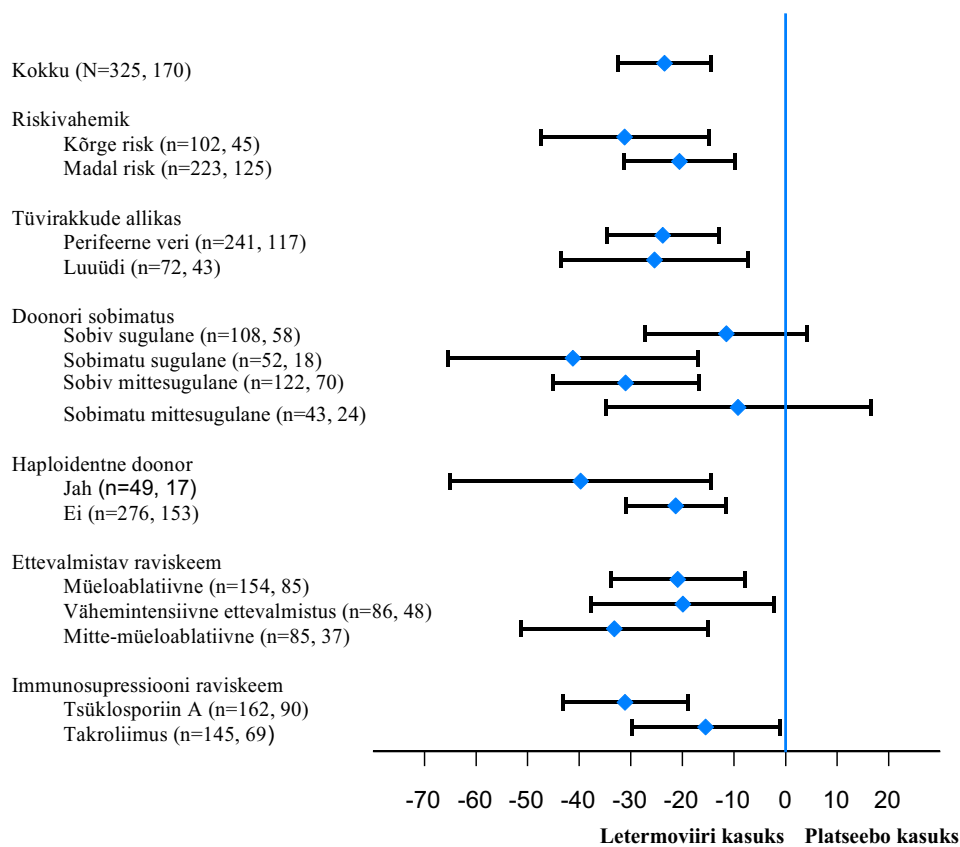


Ohustatud isikute arv		
— Letermoviir	325	212
- - - Platseebo	170	70

PREVYMIS'e ja platseeborühmades puudusid erinevused siirdamiste esinemissagedustes või siirdamiseni kulunud ajas.

Efektiivsustulemused olid püsivalt letermoviiri kasuks alagruppide lõikes, sh CMV reaktivatsiooni madal ja kõrge risk, ettevalmistavad raviskeemid ja samaaegsed immunosupressiooni raviskeemid (vt joonis 2).

Joonis 2: P001: CMV-vastast ennetavat ravi alustanud või CMV lõpporgani haigusega isikute osakaalud 24. siirdamisjärgsel nädalal valitud alarühmade kaupa blobogrammil (NC=F põhimõte, FAS populatsioon)



Letermoviiri - platseebo erinevus (%) ja 95% C.I.

NC=F, mitteläbija=ebaõnnestumine. NC=F põhimõttel loeti ebaõnnestunuks isikud, kes lahkusid uuringust enne 24. siirdamisjärgset nädalat või kellel puudusid 24. siirdamisjärgse nädala tulemused.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada PREVYMIS'ega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Letermoviiri farmakokineetikat on kirjeldatud pärast suukaudset ja intravenoosset manustamist tervetele isikutele ja HSCT retsipientidele. Ekspositsioon letermoviirile suurenes rohkem kui annusproportsionaalselt nii suukaudsel kui ka intravenoosel manustamisel. Mehhanism on tõenäoliselt OATP1B1/3 saturatsioon/autoinhibeerimine.

Tervetel isikutel olid 480 mg letermoviiri suukaudsel manustamisel üks kord ööpäevas geomeetrilised keskmised tasakaaluseisundi AUC ja C_{max} väärtused vastavalt 71 500 nanogrammi•h/ml ja 13 000 nanogrammi/ml.

Letermoviir saavutas tasakaaluseisundi 9...10 päevaga, akumulatsioonimääradega 1,2 AUC ja 1,0 C_{max} puhul.

HSCT retsipientidel hinnati letermoviiri AUC-d populatsiooni farmakokineetika analüüsiga, milleks kasutati III faasi andmeid (vt tabel 4). Raviskeemide vahelised ekspositsioonide erinevused ei ole kliiniliselt olulised; efektiivsus püsis uuringus P001 täheldatud ekspositsioonide vahemikus ühtlasena.

Tabel 4. Letermoviiri AUC (ng•h/ml) väärtused HSCT retsipientidel

Raviskeem	Mediaan (90% usaldusintervall)*
480 mg suukaudne, ilma tsüklosporiiniga	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenoosne, ilma tsüklosporiiniga	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg suukaudne, tsüklosporiiniga	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenoosne, tsüklosporiiniga	70 300 (46 200; 106 000)
* Populatsiooni <i>post-hoc</i> ennustused populatsiooni farmakokineetika analüüsist III faasi andmete alusel	

Imendumine

Letermoviir imendus kiiresti, mediaanaeg plasma maksimaalse kontsentratsioonini (T_{max}) oli 1,5 kuni 3,0 tundi ning kontsentratsioon vähenes bifaasiliselt. HSCT retsipientidel oli letermoviiri annusega 480 mg üks kord ööpäevas biosaadavus hinnanguliselt ligikaudu 35%, kui suukaudset letermoviiri manustati ilma tsüklosporiiniga. Üksikisikutevaheline biosaadavuste erinevus oli hinnanguliselt ligikaudu 37%.

Tsüklosporiini mõju

HSCT retsipientidel suurendas tsüklosporiini samaaegne manustamine letermoviiri plasmakontsentratsioone OATP1B inhibeerimise tõttu. Letermoviiri biosaadavus annusega 240 mg üks kord ööpäevas oli hinnanguliselt 85%, kui suukaudset letermoviiri manustati patsientidele koos tsüklosporiiniga.

Letermoviiri samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga on letermoviiri soovitatav annus 240 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Toidu mõju

Tervetel isikutel ei mõjutanud 480 mg letermoviiri ühekordne suukaudne manustamine koos standardse rasvarikka eine ja kõrge kalorsusega einega üldist ekspositsiooni ravimile (AUC) ja põhjustas letermoviiri maksimaalsete kontsentratsioonide (C_{max}) ligikaudu 30%-lise suurenemise. Letermoviiri võib manustada suukaudselt koos toiduga või ilma, nagu seda on tehtud kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on tasakaaluseisundi keskmine jaotusruumala pärast ravimi intravenoosset manustamist HSCT retsipientidele hinnanguliselt 45,5 l.

Letermoviir seondub ulatuslikult (98,2%) inimese plasmavalkudega *in vitro*, sõltumata uuritud kontsentratsioonivahemikust (3 kuni 100 mg/l). Madalamatel kontsentratsioonidel täheldati mõningast saturatsiooni. Verest plasmasse jaotumise suhe on letermoviiri puhul 0,56 ja see ei sõltu kontsentratsioonivahemikust (0,1...10 mg/l) *in vitro* hinnangu alusel.

Prekliinilistes jaotumisuuringutes põhjustas letermoviiri jaotumine elundites ja kudedes kõige suuremaid kontsentratsioone seedetraktis, sapiteedes ja maksas ning madalaid kontsentratsioone ajus.

Biotransformatsioon

Enamuse letermoviiri saadustest plasmas moodustab muutumatu ravim (96,6%). Plasmas ei ole leitud peamisi metaboliite. Letermoviir eritub osaliselt UGT1A1/1A3 vahendusel toimuva glükuroniseerimise kaudu.

Eliminatsioon

Pärast 480 mg letermoviiri intravenooset manustamist tervetele isikutele on PREVYMIS'e keskmine näiv poolväärtusaeg ligikaudu 12 tundi. Letermoviiri peamised eliminatsioonirajad on eritumine sapiga ning otsene glükuronisatsioon. Protsessis osalevad maksa tagasihaarde transporterid OATP1B1 ja 3 ning seejärel UGT1A1/3 poolt katalüüsitud glükuronisatsioon.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on letermoviiri tasakaaluseisundi näiv kliirens pärast 480 mg intravenooset manustamist HSCT retsipientidele hinnanguliselt 4,84 l/h. Üksikisikutevaheline kliirensite erinevus on hinnanguliselt 24,6%.

Eritumine

Pärast radiomärgistatud letermoviiri suukaudset manustamist tuvastati 93,3% radioaktiivsusest roojas. Enamus letermoviirist eritus sapi kaudu muutumatul kujul ja väike kogus (6% annusest) atsüülglükuroniidmetaboliidina. Atsüül-glükuronid on roojas ebastabiilne. Letermoviiri eritumine uriiniga oli ebaoluline (<2% annusest).

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Maksakahjustus

Võrreldes tervete isikutega oli seondumata letermoviiri AUC mõõduka (Child-Pugh' klass B [CP-B], skoor 7...9) ja raske (Child-Pugh' klass C [CP-C], skoor 10...15) maksakahjustusega isikutel vastavalt ligikaudu 81% ja 4 korda suurem. Letermoviiri ekspositsiooni muutused mõõduka maksakahjustusega isikutel ei ole kliiniliselt olulised.

Märkimisväärset seondumata letermoviiri ekspositsiooni suurenemist võib eeldada mõõduka maksakahjustuse ning samaaegse mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Võrreldes tervete isikutega oli seondumata letermoviiri AUC mõõduka (eGFR 31,0 kuni 56,8 ml/min/1,73m²) ja raske (eGFR 11,9 kuni 28,1 ml/min/1,73m²) neerukahjustusega isikutel vastavalt ligikaudu 115 ja 81% suurem. Neid mõõdukast või raskest neerukahjustusest tingitud letermoviiri ekspositsiooni muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks. ESRD patsiente ei ole uuritud.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on 80...100 kg kehakaaluga isikutel letermoviiri AUC hinnanguliselt 18,7% väiksem kui isikutel kehakaaluga 67 kg. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on aasia päritolu isikutel letermoviiri AUC hinnanguliselt 33,2% suurem kui valge rassi esindajatel. See muutus ei ole kliiniliselt oluline.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei ole naiste ja meeste puhul erinevusi letermoviiri farmakokineetikas.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei mõjuta vanus letermoviiri farmakokineetikat. Puudub vajadus kohandada annuseid vastavalt vanusele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Soovitava inimeste annuse kasutamisel (*recommended human dose*, RHD) täheldati pöördumatut testikulaarset toksilisust üksnes rottidel süsteemsete ekspositsioonide (AUC) juures, mis ületasid

≥3-kordselt ekspositsiooni inimesel. Sellele toksilisusele oli iseloomulik seemnetorukete degeneratsioon ja oligospermia ning rakkude lagujäägid munandimanustes koos munandite ja munandimanuste massi vähenemisega. Rottidel ei esinenud testikulaarset toksilisust ekspositsioonide (AUC) juures, mis olid sarnased inimeste ekspositsiooniga RHD korral. Testikulaarset toksilisust ei täheldatud hiirtel ega ahvidel suurimate testitud annuste juures, mis vastasid 4- ja 2-kordsele inimeste ekspositsioonile RHD korral. Selle leiu tähendus inimestele on teadmata.

Teadaolevalt võib hüdroksüpropüülbetadeks põhjustada rottidel neerudes vakuolisatsiooni, kui seda manustatakse intravenoosselt suuremates annustes kui 50 mg/kg ööpäevas. Vakuolisatsiooni täheldati rottide neerudes, kellele manustati intravenoosselt tsüklodekstriiniga ettevalmistatud letermoviiri 1500 mg/kg ööpäevas, kusjuures abiaineks oli hüdroksüpropüülbetadeks.

Kartsinogeensus

Letermoviiri kartsinogeensus ei ole uuritud.

Mutageensus

Letermoviir ei olnud genotoksiline *in vitro* või *in vivo* uuringute seerias, kaasa arvatud mikrobioloogilise mutageensuse uuringud, kromosoomide aberratsioonide uuringud hiina hamstri munasarjarakkudel ning *in vivo* hiire mikronukleuste uuring.

Reproduktsioon

Fertiilsus

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringutes rottidel ei leitud letermoviiril toimeid emasloomade fertiilsusele. Isastel rottidel täheldati sperma kontsentratsioonide vähenemist, spermatoosoidide liikuvuse vähenemist ja viljakuse langust süsteemsetel ekspositsioonidel, mis ületasid ≥3-kordselt inimeste AUC väärtust RHD korral (vt „Üldine toksilisus“).

Ahvidele letermoviiri manustamisel ei leitud testikulaarsele toksilisusele viitavaid tõendeid histopatoloogilisel hindamisel, munandite suuruse mõõtmisel, hormoonide sisalduste määramisel veres (folliikuleid stimuleeriv hormoon, inhibiin B ja testosteroon) ning sperma kvaliteedi hindamisel (spermatoosoidide arv, liikuvus ja morfoloogia) süsteemsetel ekspositsioonidel, mis ületasid ligikaudu 2-kordselt inimeste AUC väärtust RHD korral.

Areng

Rottidel täheldati emasloomale toksilist toimet (kaasa arvatud kaalu juurdekasvu vähenemine) annusega 250 mg/kg ööpäevas (ületab ligikaudu 11-kordselt AUC väärtust RHD korral); järglastel täheldati lootekaalu vähenemist koos luustumise hilinemise, loodete kerge turselisuse, lühenenud nabaväädi ning lülisamba, roiete ja vaagnaluude muutuste ja väärarengute esinemuse suurenemisega. Annusega 50 mg/kg ööpäevas (ületab ligikaudu 2,5-kordselt AUC väärtust RHD korral) ei täheldatud toksilisi toimeid emasloomale ega arengule.

Küülikutel täheldati emasloomale toksilist toimet (kaasa arvatud suremus ja abordid) annusega 225 mg/kg ööpäevas (ületab ligikaudu 2-kordselt AUC väärtust RHD korral); järglastel täheldati lülisamba ja roiete väärarengute ja muutuste esinemuse suurenemist.

Pre- ja postnataalsetes arengu uuringutes manustati letermoviiri suukaudselt tiinetele rottidele. Arengutoksilisust ei täheldatud kuni suurima testitud ekspositsioonini (2-kordne AUC väärtus RHD korral).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüpropüülbetadeks (tsüklodekstriin)
Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (E524)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Kokkusobimatud ravimpreparaadid

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat on füüsikaliselt kokkusobimatu järgmiste ravimitega: amiodaroonvesinikkloriid, (liposomaalne) amfoteritsiin B, astreonaam, tsefepiimvesinikkloriid, tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseemvesinikkloriid, filgrastiim, gentamütsiinsulfaat, levofloksatsiin, linesoliid, lorasepaam, midasolaamvesinikkloriid, mükofenolaatmofetiilvesinikkloriid, ondansetroon, palonosetroon.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kokkusobimatud infusioonikotid ja infusioonisüsteemide materjalid

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat on kokkusobimatu dietüülheksüülfalaadi (DEHP) plastifikaatoreid ja polüuretaani sisaldavate intravenoosse manustamissüsteemi voolikutega.

Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada teiste infusioonikottide ja infusioonisüsteemidega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal: 3 aastat
Pärast avamist: kasutada kohe

Lahjendatud lahuse säilitamine

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi (30 ml) värvitust klaasist viaal 20 mm fluoritud klorobutüülkorgi ja eemaldatava alumiiniumkattega, mis sisaldab 12 ml (roheline kaas) või 24 ml (tumeroheline kaas) lahust.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

PREVYMIS viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistamine

Ettevalmistamise ja manustamise juhised on mõlema annuse puhul ühesugused.

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne intravenooset manustamist lahjendada.

Enne lahjendamist kontrollige viaali sisu värvuse muutuste ja nähtavate osakeste suhtes. PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat on selge värvitu lahus, mis võib sisaldada väikest hulka tootega seotud väikesteid läbipaistvaid või valgeid osakesi. Ärge kasutage ravimit, kui lahus viaalis on hägune, selle värvus on muutunud või sisaldab teisi nähtavaid osakesi peale mõnede väikeste läbipaistvate või valgete osakeste.

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraati ei tohi kasutada koos infusioonikottide ja infusioonisüsteemidega, mille materjal sisaldab polüuretaani või plastifikaatorit dietüülheksüülftaalat (DEHP). Materjalid, mis ei sisalda ftalaate, ei sisalda ka DEHP-d.

PREVYMIS viaali ei tohi loksutada.

Lisage üheannuselise PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraadi ühe viaali sisu (kas 12 ml (240 mg annus) või 24 ml (480 mg annus)) 250 ml-sse eeltäidetud infusioonikotti, milles on kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus või 5% glükoosi lahus, ning segage saadud lahust, kotti ettevaatlikult ümber pöörates. Mitte loksutada.

Lahjendatud PREVYMIS lahus on selge, värvitu kuni kollane. Sellised värvierinevused preparaadi kvaliteeti ei mõjuta. Lahjendatud lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. Lahjendatud lahus tuleb ära visata, kui see on hägune, selle värvus on muutunud või sisaldab teisi nähtavaid osakesi peale mõnede väikeste läbipaistvate või valgete osakeste. Kui viaali sisu lisatakse 250 ml intravenoosse lahuse kotti, siis on letermoviiri lõppkontsentratsioon 0,9 mg/ml (240 mg annuse puhul) ja 1,8 mg/ml (480 mg annuse puhul).

Manustamine

Vt lõik 4.2.

PREVYMIS lahjendatud lahust peab manustama läbi steriilse 0,2-mikronilise või 0,22-mikronilise polüetersulfoonist (PES) süsteemisese filtri.

Kokkusobivad intravenoossed lahused ja teised ravimpreparaadid

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat on kokkusobiv 0,9% naatriumkloriidi ja 5% glükoosi lahustega.

PREVYMIS't tohib manustada sama intravenoosse infusioonitee (või kanüüli) kaudu ainult koos alltoodud ravimpreparaatidega ja lahjendatud kombinatsioonidega.

Loetelu kokkusobivatest ravimpreparaatidest, kui PREVYMIS'e ja ravimpreparaadi* lahustamiseks kasutatakse 0,9% naatriumkloriidi lahust

- Naatriumampitsilliin
- Naatriumampitsilliin/ naatriumsulbaktaam
- Antitümotsüütglobuliin
- Flukonasool
- Humaaninsuliin
- Magneesiumsulfaat

- Kaspofungiin
- Daptomütsiin
- Fentanüültsitraat
- Metotreksaat
- Mikafungiin

* Lugege tooteinfot, et teha kindlaks ravimi kokkusobivus samaaegsel manustamisel.

Loetelu kokkusobivatest ravimpreparaatidest, kui PREVYMIS'e ja ravimpreparaadi* lahustamiseks kasutatakse 5% glükoosilahust

- Amfoteritsiin B (lipiidide kompleks)[†]
- Anidulafungiin
- Naatriumtsefasoliin
- Tseftaroliin
- Naatriumtseftriaksoon
- Doripeneem
- Famotidiin
- Foolhape
- Naatriumgantsikloviir
- Hüdrokortisoonnaatriumsuktsinaat
- Morfiinsulfaat
- Norepinefriinbitartraat
- Naatriumpantoprasool
- Kaaliumkloriid
- Kaaliumfosfaat
- Takroliimus
- Telavantsiin
- Tigetsükliin

* Lugege tooteinfot, et teha kindlaks ravimi kokkusobivus samaaegsel manustamisel.

[†] Amfoteritsiin B (lipiidide kompleks) on PREVYMIS'ega kokkusobiv preparaat, kuid (liposomaalne) amfoteritsiin B ei ole kokkusobiv (vt lõik 6.2).

Kokkusobivad infusioonikotid ja infusioonisüsteemide materjalid

PREVYMIS on kokkusobiv järgmiste infusioonikottide ja infusioonisüsteemide materjalidega. Allpool loetlemata materjalidest infusioonikotte ega infusioonisüsteeme ei tohi kasutada.

Infusioonikoti materjalid

Polüvinüülkloriid (PVC), etüleenvinüülatsetaat (EVA) ja polüolefiin (polüpropüleen ja polüetüleen)

Infusioonisüsteemi materjalid

PVC, polüetüleen (PE), polübutadieen (PBD), silikoonkummi (SR), stüreen-butadieen kopolümeer (SBC), stüreen-butadieen-stüreen kopolümeer (SBS), polüstüreen (PS)

Plastifikaatorid

Tris(2-etüülheksüül)trimellitaat (TOTM), butüülbensüülftalaat (BBP)

Kanüülid

Röntgenkontrastne polüuretaan

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. jaanuar 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et optimeerida tootmisprotsessis steriilsuse tagamise taset (SAL), peab müügiloa hoidja rakendama inimravimite komiteega (CHMP) kooskõlastatud, müügiloa saamise järgsete muutuste juhtimise protokollis (PACMP) kirjeldatud meetmed terminaalse steriliseerimise väljatöötamiseks, valideerimiseks ja kasutuselevõtuks.	31. märts 2025 (müügiloa saamise järgsete muutuste juhtimise protokoll, 3. aste)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 240 mg õhukese polümeerikattega tablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREVYMIS 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
letermoviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg letermoviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Tabletid tuleb neelata tervelt, vähese veega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1245/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PREVYMIS 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

Blister 240 mg õhukese polümeerikattega tablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREVYMIS 240 mg tabletid
letermoviir

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 480 mg õhukese polümeerikattega tablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREVYMIS 480 mg õhukese polümeerikattega tabletid
letermoviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 480 mg letermoviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Tabletid tuleb neelata tervelt, vähese veega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1245/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PREVYMIS 480 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

Blister 480 mg õhukese polümeerikattega tablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREVYMIS 480 mg tabletid
letermoviir

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 240 mg infusioonilahuse kontsentratsioonile

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREVYMIS 240 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
letermoviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 12 ml viaal sisaldab 240 mg letermoviiri.
Üks ml lahust sisaldab 20 mg letermoviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi ja tsüklodekstriini.
Lisainfot lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist, **peab infundeerima läbi süsteemisese filtri.**
Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1245/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali silt 240 mg infusioonilahuse kontsentratsioonile

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PREVYMIS 240 mg steriilne kontsentraat
letermoviir
i.v., **peab infundeerima läbi süsteemisisese filtri.**

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MSD

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 480 mg infusioonilahuse kontsentratsioonile

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PREVYMIS 480 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
letermoviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 24 ml viaal sisaldab 480 mg letermoviiri.
Üks ml lahust sisaldab 20 mg letermoviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi ja tsüklodekstriini.
Lisainfot lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist, **peab infundeerima läbi süsteemisese filtri.**
Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1245/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali silt 480 mg infusioonilahuse kontsentratsioonile

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PREVYMIS 480 mg steriilne kontsentraat
letermoviir
i.v., **peab infundeerima läbi süsteemisisese filtri.**

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MSD

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

PREVYMIS 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid PREVYMIS 480 mg õhukese polümeerikattega tabletid letermoviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PREVYMIS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PREVYMIS'e võtmist
3. Kuidas PREVYMIS't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PREVYMIS't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PREVYMIS ja milleks seda kasutatakse

PREVYMIS on viirusvastane retseptiravim, mis sisaldab toimeainet letermoviiri.

PREVYMIS on ravim täiskasvanutele, kellele on hiljuti tehtud luuüdi siirdamine. See ravim aitab teil ära hoida haigestumist tsütomegaloviiruse (CMV) tõttu.

CMV on viirus, mis on paljudel inimestel, ilma et nad seda teaksid. Tavaliselt püsib CMV inimese organismis ega kahjusta neid. Kuid kui teie immuunsüsteem on pärast luuüdi siirdamist nõrgem, siis on teil risk haigestuda CMV tõttu.

2. Mida on vaja teada enne PREVYMIS'e võtmist

PREVYMIS't ei tohi võtta

- kui olete letermoviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate üht järgmistest ravimitest:
 - pimosiidi – kasutatakse Tourette'i sündroomi raviks
 - tungaltera alkaloidide (näiteks ergotamiin ja dihidroergotamiin) – kasutatakse migreenitüüpi peavalude raviks
- kui te võtate järgmist taimset ravimit:
 - naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*).

Ärge võtke PREVYMIS't, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne PREVYMIS'e võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te võtate PREVYMIS't koos tsüklosporiiniga, ärge võtke järgmiseid ravimeid:

- dabigatraani – kasutatakse verehüüvete korral
- atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pitavastiini – kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme korral

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui te võtate ka ravimeid kõrge kolesteroolitaseme tõttu (vt ravimite loetelu allpool lõigus „Muud ravimid ja PREVYMIS“), siis peate otsekohe rääkima oma arstile, kui teil esineb selge põhjuseta lihaste hellust või lihasvalusid, eriti juhul kui teil on halb enesetunne või palavik. Võimalik, et sel juhul tuleb vahetada teie ravimit või muuta selle annust. Lisainfot vt oma teise ravimi infolehest.

Võite vajada täiendavaid vereanalüüse järgmiste ravimite kontsentratsioonide jälgimiseks:

- tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus
- vorikonasool.

Lapsed ja noorukid

PREVYMIS ei ole mõeldud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest PREVYMIS't ei ole selles vanuserühmas testitud.

Muud ravimid ja PREVYMIS

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on tähtis, sest PREVYMIS võib mõjutada teiste ravimite toimet, samuti võivad teised ravimid mõjutada PREVYMIS'e toimet. Teie arst või apteeker ütleb teile, kas on ohutu kasutada PREVYMIS't koos teiste ravimitega.

Teatud ravimeid **ei tohi võtta** koos PREVYMIS'ega (vaadake loetelu lõigus „PREVYMIS't ei tohi võtta“).

Lisaks on mõned ravimid, mida te **ei tohi võtta** koos PREVYMIS'e ja tsüklosporiiniga (vaadake loetelu lõigus „Kui te võtate PREVYMIS't koos tsüklosporiiniga, ärge võtke järgmiseid ravimeid“).

Samuti rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest on võimalik, et arst peab muutma teie ravimeid või muutma teie ravimite annuseid:

- alfentaniil – tugeva valu raviks
- fentanüül – tugeva valu raviks
- kinidiin – südame rütmihäirete raviks
- tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus – kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni ärahoidmiseks
- vorikonasool – seeninfektsioonide raviks
- statiinid, näiteks atorvastatiin, fluvastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin, pravastatiin, pitavastatiin – kõrge kolesteroolitaseme raviks
- gliburiid, repagliniid – kõrge veresuhkru taseme raviks
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin – krampide või krambihoogude raviks
- dabigatraan, varfariin – kasutatakse vere vedeldamiseks või verehüüvete raviks
- midasolaam – kasutatakse rahustina
- amiodaroon – kasutatakse ebaregulaarse südamerütmi korrigeerimiseks
- suukaudsed rasestumisvastased hormoonid – rasestumisest hoidumiseks
- omeprasool, pantoprasool – maohaavandite ja teiste maoprobleemide raviks
- naftsilliin – bakteriaalsete infektsioonide raviks
- rifabutiin, rifampitsiin – mükobakteriaalsete infektsioonide raviks
- tioridasiin – psühhiaatriliste häirete raviks)
- bosentaan – kõrge vererõhu raviks kopsu veresoontes
- efavirens, etraviriin, nevirapiin, lopinaviir, ritonaviir – HIV raviks
- modafiniil – erksust soodustav ravim

Te saate küsida oma arstilt või apteekrilt nende ravimite loetelu, millel võib olla PREVYMIS'ega koostoimeid.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või plaanite last saada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. PREVYMIS't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, sest selle kasutamist raseduse ajal ei ole uuritud ja on teadmata, kas PREVYMIS'e kasutamine raseduse ajal võib kahjustada teie last.

Imetamine

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. PREVYMIS'e kasutamise ajal ei ole soovitatav imetada, sest on teadmata, kas PREVYMIS jõuab teie rinnapiima ja selle kaudu teie lapseni.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

PREVYMIS võib kergelt mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt allpool lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Mõnedel patsientidel on ravi ajal PREVYMIS'ega teatatud kurnatusest (suurest väsimusest) või vertiigost (pöörlemistundest). Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kuni need toimed on möödunud.

PREVYMIS sisaldab laktoosi

PREVYMIS sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

PREVYMIS sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PREVYMIS't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

PREVYMIS'e soovitatav annus on üks 480 mg tablett üks kord ööpäevas. Kui te võtate ka tsüklosporiini, vähendab arst teie PREVYMIS'e annust ühe 240 mg tablettini üks kord ööpäevas.

- Võtke PREVYMIS't iga päev samal kellaajal.
- Võtke seda koos toiduga või ilma.

Kuidas ravimit võtta

- Neelake tablett tervelt vähese veega. Tabletti ei tohi murda, purustada ega närida.

Kui te võtate PREVYMIS't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate PREVYMIS't rohkem, kui ette nähtud, helistage otsekohe oma arstile.

Kui te unustate PREVYMIS't võtta

On väga tähtis, et te ei unustaks ega jätaks vahele ühtki PREVYMIS'e annust.

- Kui unustate annuse võtmata, võtke see niipea kui see teile meenub. Kui on aga juba peaaegu aeg võtta järgmine annus, siis jätke unustatud annus vahele. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke PREVYMIS'e kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei tea täpselt, mida teha, helistage oma arstile või apteekrile.

Ärge lõpetage PREVYMIS'e võtmist

Ärge lõpetage PREVYMIS'e võtmist ilma eelnevalt arstiga rääkimata. Jälgige, et teie PREVYMIS'e varud ei saaks otsa, sest nii aitab selle ravimi kasutamine teil kõige tõhusamalt vältida haigestumist CMV tõttu pärast luuüdi siirdamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- kõhulahtisus
- iiveldus
- oksendamine

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus) – nähtudeks võivad olla vilisev hingamine, hingamisraskus, nahalööve või nõgestõbi, sügelus, turse
- isukaotus
- maitsetundlikkuse muutused
- peavalu
- pöörlemistunne (vertiigo)
- maovalu
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorses analüüsis (st maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- lihasspasmid
- kõrge kreatiniini tase veres - nähtav vereanalüüsis
- suur väsimustunne (kurnatus)
- labakäte või -jalgade turse

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PREVYMIS't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PREVYMIS sisaldab

Toimeaine on letermoviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg letermoviiri või 480 mg letermoviiri.

Teised koostisosad on:

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), povidoon (E1201), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b).

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (ainult 480 mg tabletid) (E172), karnaubavaha (E903). Vt lõik 2 „PREVYMIS sisaldab laktoosi“ ja „PREVYMIS sisaldab naatriumi“:

Kuidas PREVYMIS välja näeb ja pakendi sisu

PREVYMIS 240 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on kollane ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „591“ ja teisel küljel ettevõtte logo. Tableti pikkus on 16,5 mm ja laius on 8,5 mm.

PREVYMIS 480 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on roosa ovaalne kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „595“ ja teisel küljel ettevõtte logo. Tableti pikkus on 21,2 mm ja laius on 10,3 mm.

Karbis on 28x1 tabletti, mis on polüamiid/alumiinium/PVC-alumiiniumist üksikannuselistes blistrites (kokku 28 tabletti).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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@merck.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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

PREVYMIS 240 mg infusioonilahuse kontsentraat

PREVYMIS 480 mg infusioonilahuse kontsentraat

letermoviir

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PREVYMIS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PREVYMIS'e manustamist
3. Kuidas PREVYMIS't teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PREVYMIS't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PREVYMIS ja milleks seda kasutatakse

PREVYMIS on viirusvastane retseptiravim, mis sisaldab toimeainet letermoviiri.

PREVYMIS on ravim täiskasvanutele, kellele on hiljuti tehtud luuüdi siirdamine. See ravim aitab teil ära hoida haigestumist tsütomegaloviiruse (CMV) tõttu.

CMV on viirus, mis on paljudel inimestel, ilma et nad seda teaksid. Tavaliselt püsib CMV inimese organismis ega kahjusta neid. Kuid kui teie immuunsüsteem on pärast luuüdi siirdamist nõrgem, siis on teil risk haigestuda CMV tõttu.

2. Mida on vaja teada enne PREVYMIS'e manustamist

PREVYMIS't ei tohi kasutada

- kui olete letermoviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate üht järgmistest ravimitest:
 - pimosiidi – kasutatakse Tourette'i sündroomi raviks
 - tungaltera alkaloide (näiteks ergotamiin ja dihidroergotamiin) – kasutatakse migreenitüüpi peavalude raviks
- kui te võtate järgmist taimset ravimit:
 - naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*).

Teile ei tohi manustada PREVYMIS't, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne PREVYMIS'e manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te saate PREVYMIS't koos tsüklosporiiniga, ärge võtke järgmiseid ravimeid:

- dabigatraani – kasutatakse verehüüvete korral
- atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pitavastiini – kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme korral

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui te võtate ka ravimeid kõrge kolesteroolitaseme tõttu (vt ravimite loetelu allpool lõigus „Muud ravimid ja PREVYMIS“), siis peate otsekohe rääkima oma arstile, kui teil esineb selge põhjuseta

lihaste hellust või lihasvalusid, eriti juhul kui teil on halb enesetunne või palavik. Võimalik, et sel juhul tuleb vahetada teie ravimit või muuta selle annust. Lisainfot vt oma teise ravimi infolehest.

Võite vajada täiendavaid vereanalüüse järgmiste ravimite kontsentratsioonide jälgimiseks:

- tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus
- vorikonasool.

Lapsed ja noorukid

PREVYMIS ei ole mõeldud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest PREVYMIS't ei ole selles vanuserühmas testitud.

Muud ravimid ja PREVYMIS

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on tähtis, sest PREVYMIS võib mõjutada teiste ravimite toimet, samuti võivad teised ravimid mõjutada PREVYMIS'e toimet. Teie arst või apteeker ütleb teile, kas on ohutu kasutada PREVYMIS't koos teiste ravimitega.

Teatud ravimeid **ei tohi võtta** koos PREVYMIS'ega (vaadake loetelu lõigus „PREVYMIS't ei tohi kasutada“).

Lisaks on mõned ravimid, mida te **ei tohi võtta** koos PREVYMIS'e ja tsüklosporiiniga (vaadake loetelu lõigus „Kui te saate PREVYMIS't koos tsüklosporiiniga, ärge võtke järgmiseid ravimeid“).

Samuti rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest on võimalik, et arst peab muutma teie ravimeid või muutma teie ravimite annuseid:

- alfentaniil – tugeva valu raviks
- fentanüül – tugeva valu raviks
- kinidiin – südame rütmihäirete raviks
- tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus – kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni ärahoidmiseks
- vorikonasool – seeninfektsioonide raviks
- statiinid, näiteks atorvastatiin, fluvastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin, pravastatiin, pitavastatiin – kõrge kolesteroolitaseme raviks
- gliburiid, repagliniid – kõrge veresuhkru taseme raviks
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin – krampide või krambihoogude raviks
- dabigatraan, varfariin – kasutatakse vere vedeldamiseks või verehüüvete raviks
- midasolaam – kasutatakse rahustina
- amiodaroon – kasutatakse ebaregulaarse südamerütmi korrigeerimiseks
- suukaudsed rasestumisvastased hormoonid – rasestumisest hoidumiseks
- omeprasool, pantoprasool – maohaavandite ja teiste maoprobleemide raviks
- naftsilliin – bakteriaalsete infektsioonide raviks
- rifabutiin, rifampitsiin – mükobakteriaalsete infektsioonide raviks
- tioridasiin – psühhiaatriliste häirete raviks
- bosentaan – kõrge vererõhu raviks kopsu veresoontes
- efavirens, etraviriin, nevirapiin, lopinaviir, ritonaviir – HIV raviks
- modafiniil – erksust soodustav ravim

Te saate küsida oma arstilt või apteekrilt nende ravimite loetelu, millel võib olla PREVYMIS'ega koostoimeid.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või plaanite last saada, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga. PREVYMIS't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, sest selle kasutamist raseduse ajal ei ole uuritud ja on teadmata, kas PREVYMIS'e kasutamine raseduse ajal võib kahjustada teie last.

Imetamine

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga. PREVYMIS'e võtmise ajal ei ole soovitatav imetada, sest on teadmata, kas PREVYMIS jõuab teie rinnapiima ja selle kaudu teie lapseni.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

PREVYMIS võib kergelt mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt allpool lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Mõnedel patsientidel on ravi ajal PREVYMIS'ega teatatud kurnatusest (suurest väsimusest) või vertiigost (pöörlemistundest). Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kuni need toimed on möödunud.

PREVYMIS sisaldab naatriumi

PREVYMIS sisaldab naatriumi. Kui olete piiratud naatriumisaldusega dieedil, siis pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arstiga.

Ravim sisaldab 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 240 mg viaalis. See on võrdne 1,15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 46 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 480 mg viaalis. See on võrdne 2,30%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

PREVYMIS sisaldab tsüklodekstriini

Ravim sisaldab 1800 mg tsüklodekstriini ühes 240 mg annuses (12 ml viaalis).

Ravim sisaldab 3600 mg tsüklodekstriini ühes 480 mg annuses (24 ml viaalis).

Kui teil on neeruhaigus, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

3. Kuidas PREVYMIS't teile manustatakse

PREVYMIS'e soovitatav annus on 480 mg üks kord ööpäevas. Kui te võtate ka tsüklosporiini, vähendab arst teie PREVYMIS'e annust 240 mg-ni üks kord ööpäevas.

Teile manustatakse PREVYMIS't (tilk)infusioonina veeni. Selleks kulub ligikaudu 1 tund.

Teile manustatakse PREVYMIS't üks kord ööpäevas.

Kui teile manustatakse PREVYMIS't rohkem, kui ette nähtud

Kui te arvate, et teile manustati PREVYMIS't rohkem, kui ette nähtud, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Kui te ei läinud kokkulepitud ajal PREVYMIS't manustama

On väga tähtis, et te ei unustaks ega jätaks vahele ühtki PREVYMIS'e annust.

- Kui te ei läinud kokkulepitud ajal PREVYMIS't manustama, helistage kohe oma arstile, et määrata uus manustamise aeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- kõhulahtisus
- iiveldus
- oksendamine

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus) – nähtudeks võivad olla vilisev hingamine, hingamisraskus, nahalööve või nõgestõbi, sügelus, turse
- isukaotus
- maitsetundlikkuse muutused
- peavalu
- pöörlemistunne (vertiigo)
- maovalu
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsetes analüüsides (st maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- lihasspasmid
- kõrge kreatiniini tase veres - nähtav vereanalüüsides
- suur väsimustunne (kurnatus)
- labakäte või -jalgade turse

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PREVYMIS't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Kogu kasutamata infusioonilahus tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PREVYMIS sisaldab

Toimeaine on letermoviir. Üks viaal sisaldab 240 mg letermoviiri või 480 mg letermoviiri. Üks ml kontsentrati sisaldab 20 mg letermoviiri.

Teised koostisosad on: hüdroksüpropüülbetadeks (tsüklodekstriin), naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (E524), süstevesi. Vt lõik 2 „PREVYMIS sisaldab naatriumi“ ja „PREVYMIS sisaldab tsüklodekstriini“.

Kuidas PREVYMIS välja näeb ja pakendi sisu

PREVYMIS 240 mg ja 480 mg infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on selge värvitu vedelik, mis võib sisaldada väikest hulka tootega seotud väikeseid läbipaistvaid või valgeid osakesi. 240 mg ja 480 mg infusioonilahuse kontsentraat on pakendatud värvitutesse klaasviaalidesse. Iga viaal on pakendatud karpis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraadi manustamine

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraadi viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kogu kasutamata ravim tuleb ära visata.

Manustamine läbi steriilse 0,2- või 0,22-mikronilise PES süsteemisese filtri

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat võib sisaldada väikest hulka tootega seotud väikeseid läbipaistvaid või valgeid osakesi. PREVYMIS lahjendatud lahust peab alati manustama läbi steriilse

0,2-mikronilise või 0,22-mikronilise PES süsteemisese filtri, sõltumata sellest, kas neid tootega seotud väikeseid osakesi on viaalis või lahjendatud lahuses näha või mitte.

Ettevalmistamine

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne intravenooset manustamist lahjendada. Ettevalmistamise ja manustamise juhised on mõlema annuse puhul ühesugused.

- Enne lahjendamist kontrollige viaali sisu värvuse muutuste ja nähtavate osakeste suhtes. PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat on selge värvitu lahus, mis võib sisaldada väikest hulka tootega seotud väikeseid läbipaistvaid või valgeid osakesi.
- Ärge kasutage viaali, kui lahus on hägune, selle värvus on muutunud või sisaldab teisi nähtavaid osakesi peale mõnede väikeste läbipaistvate või valgete osakeste.
- PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraati ei tohi kasutada koos infusioonikottide ja infusioonisüsteemidega, mille materjal sisaldab polüuretaani või plastifikaatorit dietüülheksüülftaal (DEHP). Materjalid, mis ei sisalda ftalaate, ei sisalda ka DEHP-d.
- PREVYMIS viaali ei tohi loksutada.
- Lisage üheannuselise PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraadi ühe viaali sisu (kas 12 ml (240 mg annus) või 24 ml (480 mg annus)) 250 ml-sse eeltäidetud infusioonikotti, milles on kas 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi lahus ning segage saadud lahust, kotti ettevaatlikult ümber pöörates. Mitte loksutada.
- Lahjendatud PREVYMIS lahus on selge, värvitu kuni kollane. Sellised värvierinevused preparaadi kvaliteeti ei mõjuta. Lahjendatud lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. Lahjendatud lahus tuleb ära visata, kui see on hägune, selle värvus on muutunud või sisaldab teisi nähtavaid osakesi peale mõnede väikeste läbipaistvate või valgete osakeste. Kui viaali sisu lisatakse 250 ml i.v. lahuse kotti, siis on letermoviiri lõppkontsentratsioon 0,9 mg/ml (240 mg annuse puhul) ja 1,8 mg/ml (480 mg annuse puhul).

Manustamine

- Lahjendatud lahust peab manustama läbi steriilse 0,2-mikronilise või 0,22-mikronilise PES süsteemisese filtri.
- Lahjendatud lahust ei tohi manustada läbi teiste filtrite kui steriilne 0,2-mikroniline või 0,22-mikroniline PES süsteemisese filter.
- Manustada ainult intravenoosse infusioonina. Mitte manustada intravenoosse süstena ega boolusena.
- Pärast lahjendamist tuleb PREVYMIS manustada intravenoosse infusioonina perifeerse või tsentraalveenikanüüli kaudu, kogu infusiooniajaga ligikaudu 60 minutit. Manustage kogu infusioonikoti sisu.

Kokkusobivad intravenoossed lahused ja teised ravimpreparaadid

- PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat on kokkusobiv 0,9% naatriumkloriidi ja 5% glükoosi lahustega.
- Kokkusobivad ravimpreparaadid on loetletud allpool.
- Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.
- PREVYMIS't tohib manustada sama intravenoosse infusioonitee (või kanüüli) kaudu ainult koos alltoodud ravimpreparaatidega ja lahjendatud kombinatsioonidega.

Loetelu kokkusobivatest ravimpreparaatidest, kui PREVYMIS'e ja ravimpreparaadi* lahustamiseks kasutatakse 0,9% naatriumkloriidi lahust

- | | |
|--|---------------------|
| • Naatriumampitsilliin | • Flukonasool |
| • Naatriumampitsilliin/ naatriumsulbaktaam | • Humaaninsuliin |
| • Antitümotsüütglobuliin | • Magneesiumsulfaat |

- Kaspofungiin
- Daptomütsiin
- Fentanüültsitraat
- Metotreksaat
- Mikafungiin

* Lugege tooteinfot, et teha kindlaks ravimi kokkusobivus samaaegsel manustamisel.

Loetelu kokkusobivatest ravimpreparaatidest, kui PREVYMIS'e ja ravimpreparaadi* lahustamiseks kasutatakse 5% glükoosilahust

- Amfoteritsiin B (lipiidide kompleks)[†]
- Anidulafungiin
- Naatriumtsefasoliin
- Tseftaroliin
- Naatriumtseftriaksoon
- Doripeneem
- Famotidiin
- Foolhape
- Naatriumgantsikloviir
- Hüdrokortisoonnaatriumsuktsinaat
- Morfiinsulfaat
- Norepinefriinbitartraat
- Naatriumpantoprasool
- Kaaliumkloriid
- Kaaliumfosfaat
- Takroliimus
- Telavantsiin
- Tigetsükliin

* Lugege tooteinfot, et teha kindlaks ravimi kokkusobivus samaaegsel manustamisel.

[†] Amfoteritsiin B (lipiidide kompleks) on PREVYMIS'ega kokkusobiv preparaat, kuid (liposomaalne) amfoteritsiin B ei ole kokkusobiv (vt lõik 6.2).

Kokkusobivad infusioonikotid ja infusioonisüsteemide materjalid

PREVYMIS on kokkusobiv järgmiste infusioonikottide ja infusioonisüsteemide materjalidega. Allpool loetlemata materjalidest infusioonikotte ega infusioonisüsteeme ei tohi kasutada.

Infusioonikoti materjalid

Polüvinüülkloriid (PVC), etüleenvinüülatsetaat (EVA) ja polüolefiin (polüpropüleen ja polüetüleen)

Infusioonisüsteemi materjalid

PVC, polüetüleen (PE), polübutadieen (PBD), silikoonkummi (SR), stüreen-butadieen kopolümeer (SBC), stüreen-butadieen-stüreen kopolümeer (SBS), polüstüreen (PS)

Plastifikaatorid

Tris(2-etüülheksüül)trimellitaat (TOTM), butüülbensüülftalaat (BBP)

Kanüülid

Röntgenkontrastne polüuretaan

Kokkusobimatud ravimpreparaadid

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat on füüsiliselt kokkusobimatu järgmiste ravimitega: amiodaroonvesinikkloriid, (liposomaalne) amfoteritsiin B, astreonaam, tsefepiimvesinikkloriid, tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseemvesinikkloriid, filgrastiim, gentamütsiinsulfaat, levofloksatsiin, linesoliid, lorasepaam, midasolaamvesinikkloriid, mükofenolaatmofetiilvesinikkloriid, ondansetroon, palonosetroon.

Kokkusobimatud infusioonikotid ja infusioonisüsteemide materjalid

PREVYMIS infusioonilahuse kontsentraat on kokkusobimatu dietüülheksüülftalaadi (DEHP) plastifikaatoreid ja polüuretaani sisaldavate intravenoosse manustamissüsteemi voolikutega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.