

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete
PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg letermovira.

PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 480 mg letermovira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 240 mg sadrži 4 mg laktoze (u obliku hidrata).
Jedna filmom obložena tableta od 480 mg sadrži 6,4 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete

Žuta ovalna tableta dimenzija 16,5 mm x 8,5 mm, s utisnutom oznakom '591' na jednoj strani i logotipom kompanije na drugoj strani.

PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, ovalna, bikonveksna tableta dimenzija 21,2 mm x 10,3 mm, s utisnutom oznakom '595' na jednoj strani i logotipom kompanije na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PREVYMIS je indiciran za profilaksu reaktivacije citomegalovirusa (CMV) i CMV bolesti u odraslih CMV-seropozitivnih primatelja [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica (engl. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antivirusnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom PREVYMIS treba započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Doziranje

PREVYMIS je dostupan i u obliku koncentrata za otopinu za infuziju (240 mg i 480 mg).

PREVYMIS tablete i koncentrat za otopinu za infuziju mogu se međusobno zamjenjivati prema odluci liječnika, bez potrebe za prilagođavanjem doze.

Preporučena doza lijeka PREVYMIS je jedna tableta od 480 mg jedanput na dan.

Liječenje lijekom PREVYMIS treba započeti nakon HSCT-a. Liječenje lijekom PREVYMIS može započeti na dan transplantacije, a najkasnije 28 dana nakon transplantacije. PREVYMIS se može uvesti prije ili nakon prihvatanja presatka (engl. *engraftment*). Profilaksu lijekom PREVYMIS treba nastaviti tijekom 100 dana nakon transplantacije.

Sigurnost i djelotvornost primjene letermovira tijekom više od 100 dana nisu se ispitivale u kliničkim ispitivanjima. Produljena profilaksa letermovinom tijekom više od 100 dana nakon transplantacije mogla bi koristiti nekim bolesnicima u kojih postoji visok rizik od kasne reaktivacije CMV-a (vidjeti dio 5.1). Profilaksa letermovinom dulja od 100 dana zahtijeva pažljivu ocjenu omjera koristi i rizika.

Prilagodba doze

Ako se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu lijeka PREVYMIS treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

- Ako se ciklosporin uvede nakon početka liječenja lijekom PREVYMIS, sljedeću dozu lijeka PREVYMIS treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan.
- Ako se primjena ciklosporina prekine nakon uvođenja lijeka PREVYMIS, sljedeću dozu lijeka PREVYMIS treba povećati na 480 mg jedanput na dan.
- Ako se primjena ciklosporina privremeno prekine zbog visokih razina ciklosporina, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PREVYMIS.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka PREVYMIS, treba ga uputiti da je uzme čim se sjeti. Ako se sjeti tek kad je već vrijeme za sljedeću dozu, treba preskočiti propuštenu dozu i nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Bolesnici ne smiju udvostručiti sljedeću dozu niti uzeti veću dozu od propisane.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PREVYMIS na temelju dobi (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PREVYMIS u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) do umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Primjena lijeka PREVYMIS ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobno oštećenje funkcije jetre i funkcije bubrega

Primjena lijeka PREVYMIS ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uz to imaju i umjereni ili teško oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka PREVYMIS u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ne može se dati preporuka o doziranju za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, bez obzira na to jesu li na dijalizi ili ne. Djelotvornost i sigurnost nisu dokazane u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka PREVYMIS u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tabletu treba progutati cijelu, a može se uzeti s hranom ili bez nje. Tableta se ne smije lomiti, drobiti ni žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s pimozidom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena s gospinom travom (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Kada se letermovir primjenjuje u kombinaciji s ciklosporinom:

Kontraindicirana je istodobna primjena dabigatrana, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina ili pitavastatina (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje CMV DNA

Sigurnost i djelotvornost letermovira ustanovljene su u bolesnika koji su prije uvođenja profilakse imali negativan nalaz testa na CMV DNA. Razina CMV DNA pratila se svaki tjedan do 14. tjedna nakon transplantacije, a nakon toga svaki drugi tjedan do 24. tjedna. U slučajevima klinički značajne razine CMV DNA u krvi ili CMV bolesti prekinuta je profilaksa letermovirom i uvedena standardna preemptivna terapija (PET) ili liječenje. U bolesnika kojima je uvedena profilaksa letermovirom, a naknadno je utvrđeno da im je nalaz početnog testa na CMV DNA bio pozitivan, profilaksa se mogla nastaviti ako nisu bili ispunjeni kriteriji za PET (vidjeti dio 5.1).

Rizik od nuspojava ili smanjenog terapijskog učinka zbog interakcija između lijekova

Istodobna primjena lijeka PREVYMIS s određenim lijekovima može dovesti do poznatih ili potencijalno značajnih interakcija između lijekova, od kojih neke mogu uzrokovati:

- potencijalne klinički značajne nuspojave zbog povećane izloženosti istodobno primijenjenim lijekovima ili letermoviru
- značajan pad koncentracija istodobno primijenjenih lijekova u plazmi, što može smanjiti terapijski učinak istodobno primijenjenih lijekova.

U Tablici 1 navedeni su koraci za sprječavanje ili zbrinjavanje tih poznatih ili potencijalno značajnih interakcija između lijekova, uključujući preporuke za doziranje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima

PREVYMIS treba primjenjivati uz oprez zajedno s lijekovima uske terapijske širine koji su supstrati CYP3A (npr. alfentanil, fentanil i kinidin) jer njihova istodobna primjena može povisiti koncentracije supstrata CYP3A u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje i/ili prilagodba doze istodobno primijenjenih supstrata CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Općenito se preporučuje pojačano praćenje koncentracija ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja i nakon prekida primjene letermovira (vidjeti dio 4.5), kao i nakon promjene puta primjene letermovira.

Letermovir je umjeren induktor enzima i prijenosnika. Indukcija može dovesti do sniženja koncentracija u plazmi nekih lijekova koji se metaboliziraju i prenose (vidjeti dio 4.5). Stoga se preporučuje terapijsko praćenje koncentracija vorikonazola. Treba izbjegavati istodobnu primjenu dabigatrana zbog rizika da će njegova djelotvornost biti smanjena.

Letermovir može povisiti koncentracije u plazmi lijekova koje prenosi OATP1B1/3, kao što su mnogi statini (vidjeti dio 4.5 i Tablicu 1).

Pomoćne tvari

PREVYMIS sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Opće informacije o razlikama u izloženosti između različitih režima liječenja letermovinom

- Procijenjena izloženost letermoviru u plazmi razlikuje se ovisno o režimu doziranja koji se koristi (vidjeti tablicu u dijelu 5.2). Stoga će kliničke posljedice interakcija između lijekova za letermovir ovisiti o tome koji se režim liječenja letermovinom koristi i o tome primjenjuje li se on u kombinaciji s ciklosporinom ili ne.
- Primjena ciklosporina u kombinaciji s letermovinom može dovesti do izraženijih ili dodatnih učinaka na istodobno primijenjene lijekove u odnosu na primjenu samo letermovira (vidjeti Tablicu 1).

Učinak drugih lijekova na letermovir

Putovi eliminacije letermovira *in vivo* su izlučivanje putem žuči i glukuronidacija. Relativna važnost tih putova nije poznata. Oba puta eliminacije uključuju aktivan unos u hepatocit putem prijenosnika za unos tvari u jetru OATP1B1/3. Nakon unosa u jetru slijedi glukuronidacija letermovira u kojoj posreduju UGT1A1 i 3. Čini se da letermovir podliježe i efluksu posredovanom P-gp-om i BCRP-om u jetri i crijevima (vidjeti dio 5.2).

Induktori enzima koji metaboliziraju lijekove ili prijenosnika

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka PREVYMIS (s ciklosporinom ili bez njega) i snažnih ili umjerenih induktora prijenosnika (npr. P-gp-a) i/ili enzima (npr. UGT-ova) jer to može dovesti do supertapijske izloženosti letermoviru (vidjeti Tablicu 1).

- Primjeri snažnih induktora uključuju rifampicin, fenitoin, karbamazepin, gospinu travu (*Hypericum perforatum*), rifabutin i fenobarbital.
- Primjeri umjerenih induktora uključuju tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz i etravirin.

Istodobna primjena rifampicina dovela je do početnog povećanja koncentracija letermovira u plazmi (zbog inhibicije OATP1B1/3 i/ili P-gp-a) koje nije bilo klinički značajno, a zatim je, s daljnjom istodobnom primjenom rifampicina, uslijedilo klinički značajno sniženje koncentracija letermovira u plazmi (zbog indukcije P-gp-a/UGT-a) (vidjeti Tablicu 1).

Dodatni učinci drugih lijekova na letermovir koji su relevantni kod primjene u kombinaciji s ciklosporinom

Inhibitori OATP1B1 ili 3

Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i lijekova koji su inhibitori prijenosnika OATP1B1/3 može povisiti koncentracije letermovira u plazmi. Ako se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom (snažnim inhibitorom OATP1B1/3), preporučena doza lijeka PREVYMIS je 240 mg jedanput na dan (vidjeti Tablicu 1 i dijelove 4.2 i 5.2). Preporučuje se oprez ako se kombinaciji letermovira i ciklosporina dodaju drugi inhibitori OATP1B1/3.

- Primjeri inhibitora OATP1B1 uključuju gemfibrozil, eritromicin, klaritromicin i nekoliko inhibitora proteaze (atazanavir, simeprevir).

Inhibitori P-gp-a/BCRP-a

Rezultati *in vitro* ukazuju na to da je letermovir supstrat P-gp-a/BCRP-a. Promjene koncentracija letermovira u plazmi zbog inhibicije P-gp-a/BCRP-a itrakonazolom nisu bile klinički značajne.

Učinak letermovira na druge lijekove

Lijekovi koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom ili na koje utječe aktivan prijenos

Letermovir je općenito induktor enzima i prijenosnika *in vivo*. Osim ako ujedno ne inhibira određeni enzim ili prijenosnik (vidjeti u nastavku), može se očekivati induksijski učinak. Stoga letermovir može smanjiti izloženost u plazmi i potencijalno smanjiti djelotvornost istodobno primijenjenih lijekova koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom ili aktivnim prijenosom.

Veličina induksijskog učinka ovisi o putu primjene letermovira i o tome primjenjuje li se istodobno i ciklosporin. Puni induksijski učinak može se očekivati nakon 10 - 14 dana liječenja letermovinom. Vrijeme potrebno da konkretan zahvaćeni lijek postigne stanje dinamičke ravnoteže također će utjecati na vrijeme potrebno za postizanje punog učinka na koncentracije u plazmi.

Letermovir je *in vitro* inhibitor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP-a, UGT1A1, OATP2B1 i OAT3 pri koncentracijama koje su relevantne *in vivo*. Dostupna su ispitivanja *in vivo* u kojima se ocjenjivao neto učinak na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 i dodatno na CYP2C19. Neto učinak *in vivo* na druge navedene enzime i prijenosnike nije poznat. Detaljnije informacije nalaze se u nastavku.

Nije poznato može li letermovir utjecati na izloženost piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B i mikafunginu. Moguće interakcije između letermovira i tih lijekova nisu ispitane. Postoji teoretski rizik od smanjene izloženosti zbog induksijskog učinka, no veličina tog učinka trenutno nije poznata, a time ni njegov klinički značaj.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A

Letermovir je umjeren inhibitor CYP3A *in vivo*. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i oralnog midazolama (supstrata CYP3A) povisuje koncentracije midazolama u plazmi 2 - 3 puta. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS može dovesti do klinički važnih porasta koncentracija istodobno primijenjenih supstrata CYP3A u plazmi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

- Primjeri takvih lijekova uključuju određene imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), inhibitore HMG-CoA reduktaze i amiodaron (vidjeti Tablicu 1). Primjena pimozida i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Jačina inhibicijskog učinka na CYP3A ovisi o putu primjene letermovira i o tome primjenjuje li se istodobno i ciklosporin.

Zbog inhibicije ovisne o vremenu i istodobne indukcije, za postizanje neto inhibicijskog učinka na enzim može biti potrebno 10 - 14 dana. Vrijeme potrebno da konkretan zahvaćeni lijek postigne stanje dinamičke ravnoteže također će utjecati na vrijeme potrebno za postizanje punog učinka na koncentracije u plazmi. Pri završetku liječenja potrebno je 10 - 14 dana za prestanak inhibicijskog učinka. Ako se provodi praćenje, preporučuje se to činiti tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja i nakon prekida primjene letermovira (vidjeti dio 4.4), kao i nakon promjene puta primjene letermovira.

Lijekovi koje prenosi OATP1B1/3

Letermovir je inhibitor prijenosnika OATP1B1/3. Primjena lijeka PREVYMIS može dovesti do klinički važnih porasta koncentracija istodobno primijenjenih supstrata prijenosnika OATP1B1/3 u plazmi.

- Primjeri takvih lijekova uključuju inhibitore HMG-CoA reduktaze, feksofenadin, repaglinid i gliburid (vidjeti Tablicu 1). Kada se uspoređuje režim primjene letermovira bez ciklosporina, učinak je izraženiji nakon intravenske nego nakon peroralne primjene letermovira.

Veličina inhibicijskog učinka OATP1B1/3 na istodobno primijenjene lijekove vjerojatno je veća kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom (snažnim inhibitorom OATP1B1/3). To treba uzeti u obzir kada se režim primjene letermovira mijenja tijekom liječenja supstratom OATP1B1/3.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9 i/ili CYP2C19

Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i vorikonazola (supstrata CYP2C19) značajno snizuje koncentracije vorikonazola u plazmi, što ukazuje na to da je letermovir induktor CYP2C19. Vjerojatno

dolazi i do indukcije CYP2C9. Letermovir može smanjiti izloženost supstratima CYP2C9 i/ili CYP2C19, što može dovesti do supertapijskih vrijednosti.

- Primjeri takvih lijekova uključuju varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (vidjeti Tablicu 1). Očekuje se da će učinak biti manje izražen nakon peroralne primjene letermovira bez ciklosporina nego nakon intravenske primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega ili nakon peroralne primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom. To treba uzeti u obzir kada se režim primjene letermovira mijenja tijekom liječenja supstratom CYP2C9 ili CYP2C19. Za vremenski tijek interakcije vidjeti i prethodno navedene opće informacije o indukciji.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8

Letermovir inhibira CYP2C8 *in vitro*, ali zbog svog induksijskog potencijala također može inducirati CYP2C8. Neto učinak *in vivo* nije poznat.

- Primjer lijeka koji se uglavnom eliminira putem CYP2C8 je repaglinid (vidjeti Tablicu 1). Istodobna primjena repaglinida i letermovira, u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega, se ne preporučuje.

Lijekovi koje prenosi P-gp u crijevima

Letermovir inducira P-gp u crijevima. Primjena lijeka PREVYMIS može dovesti do klinički značajnog pada koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koje u značajnoj mjeri prenosi P-gp u crijevima, kao što su dabigatran i sofosbuvir.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2B6 i UGT1A1 ili koje prenose BCRP ili OATP2B1

Letermovir je općenito induktor *in vivo*, ali je opaženo da *in vitro* inhibira CYP2B6, UGT1A1, BCRP i OATP2B1. Neto učinak *in vivo* nije poznat. Stoga se koncentracije lijekova koji su supstrati tih enzima ili prijenosnika u plazmi mogu povisiti ili sniziti kod istodobne primjene s letermoviom. Može se preporučiti dodatno praćenje; vidjeti informacije o lijeku za te lijekove.

- Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2B6 uključuju bupropion.

- Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem UGT1A1 su raltegravir i dolutegravir.

- Primjeri lijekova koje prenosi BCRP uključuju rosuvastatin i sulfasalazin.

- Primjer lijeka koji prenosi OATP2B1 je celiprolol.

Lijekovi koje prenosi bubrežni prijenosnik OAT3

Podaci *in vitro* pokazuju da je letermovir inhibitor OAT3; stoga bi letermovir mogao biti inhibitor OAT3 *in vivo*. Koncentracije lijekova koje prenosi OAT3 u plazmi mogu biti povišene.

- Primjeri lijekova koje prenosi OAT3 uključuju ciprofloksacin, tenofovir, imipenem i cilastin.

Opće informacije

Ako se doze istodobno primijenjenih lijekova prilagode zbog liječenja lijekom PREVYMIS, treba ih ponovno prilagoditi nakon što liječenje lijekom PREVYMIS završi. Prilagodba doze možda će biti potrebna i kod promjene puta primjene ili promjene imunosupresiva.

U Tablici 1 navodi se popis utvrđenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima. Opisane interakcije s drugim lijekovima temelje se na provedenim ispitivanjima lijeka PREVYMIS ili predstavljaju predviđene interakcije između lijekova koje bi mogle nastupiti kod primjene lijeka PREVYMIS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.1 i 5.2).

Tablica 1: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima. Treba napomenuti da tablica ne uključuje sve moguće interakcije, već daje primjere klinički značajnih interakcija. Vidjeti i prethodno navedene opće informacije o interakcijama s drugim lijekovima.

Osim ako nije drugačije navedeno, ispitivanja interakcija provedena su s oralnim letermovinom bez ciklosporina. Imajte na umu da se potencijal za interakcije i kliničke posljedice mogu razlikovati ovisno o tome primjenjuje li se letermovir peroralno ili intravenski, te ovisno o tome primjenjuje li se istodobno i ciklosporin. Kod promjene puta primjene ili promjene imunosupresiva treba ponovno provjeriti preporuku za istodobnu primjenu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVMIS
Antibiotici		
nafcilin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Nafcilin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVMIS i nafcilina se ne preporučuje.
Antimikotici		
flukonazol (jedna doza od 400 mg)/letermovir (jedna doza od 480 mg)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interakcija u stanju dinamičke ravnoteže se nije ispitivala. Očekivano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
itrakonazol (200 mg jedanput na dan peroralno)/letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
posakonazol [‡] (jedna doza od 300 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
vorikonazol [‡] (200 mg dvaput na dan)/letermovir (480 mg na dan)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se terapijsko praćenje koncentracija vorikonazola [#] tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira ili promjene imunosupresiva.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Antimikobakterici		
rifabutin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Rifabutin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i rifabutina se ne preporučuje.
rifampicin		
(jedna doza od 600 mg peroralno)/ letermovir (jedna doza od 480 mg peroralno)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inhibicija OATP1B1/3 i/ili P-gp-a)	Višestruke doze rifampicina snizuju koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i rifampicina se ne preporučuje.
(jedna doza od 600 mg intravenski)/ letermovir (jedna doza od 480 mg peroralno)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (inhibicija OATP1B1/3 i/ili P-gp-a)	
(600 mg jedanput na dan peroralno)/ letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Zbroj inhibicije OATP1B1/3 i/ili P-gp-a i indukcije P-gp-a/UGT-a)	
(600 mg jedanput na dan peroralno (24 sata nakon rifampicina)) [§] / letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp-a/UGT-a)	
Antipsihotici		
tioridazin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Tioridazin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i tioridazina se ne preporučuje.
Antagonisti endotelina		
bosentan	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Bosentan može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i bosentana se ne preporučuje.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Antiviroci		
aciklovir [‡] (jedna doza od 400 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
valaciklovir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ valaciklovir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Biljni lijekovi		
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Gospina trava može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i gospine trave je kontraindicirana.
Lijekovi protiv HIV-a		
efavirenz	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a) ↑ ili ↓ efavirenz (inhibicija ili indukcija CYP2B6)	Efavirenz može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i efavirena se ne preporučuje.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Ovi antivirusni lijekovi mogu sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i ovih antivirusnih lijekova se ne preporučuje.
Inhibitori HMG-CoA reduktaze		
atorvastatin [‡] (jedna doza od 20 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (inhibicija CYP3A, OATP1B1/3)	Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija. Doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan kad se primjenjuje istodobno s lijekom PREVYMIS [#] . Iako se to nije ispitivalo, očekuje se da će koncentracije atorvastatina u plazmi porasti više kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom nego kada se primjenjuje sam. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, atorvastatin je kontraindiciran.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir može znatno povisiti koncentracije tih statina u plazmi. Istodobna primjena s lijekom PREVYMIS primijenjenim samostalno se ne preporučuje. Kada se PREVYMIS primjenjuje zajedno s ciklosporinom, primjena navedenih statina je kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija OATP1B1/3 i/ili BCRP-a)	Letermovir može povisiti koncentracije statina u plazmi. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s tim statinima, možda će biti potrebno smanjiti dozu statina [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, primjena pravastatina se ne preporučuje, dok će za fluvastatin možda biti potrebno smanjenje doze [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija.
Imunosupresivi		
ciklosporin (jedna doza od 50 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibicija CYP3A)	Ako se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu lijeka PREVYMIS treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Potrebno je često kontrolirati koncentracije ciklosporina u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene lijeka PREVYMIS i po prestanku liječenja lijekom PREVYMIS te sukladno njima prilagoditi dozu ciklosporina [#] .
ciklosporin (jedna doza od 200 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibicija OATP1B1/3)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije ciklosporina u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene lijeka PREVYMIS i po prestanku liječenja lijekom PREVYMIS te sukladno njima prilagoditi dozu ciklosporina [#] .
mofetilmikofenolat (jedna doza od 1 g)/letermovir (480 mg na dan)	↔ mikofenolatna kiselina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
sirolimus [‡] (jedna doza od 2 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inhibicija CYP3A) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Potrebno je često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene lijeka PREVYMIS i po prestanku liječenja lijekom PREVYMIS te sukladno njima prilagoditi dozu sirolimusa [#] . Preporučuje se često kontrolirati koncentracije sirolimusa pri uvođenju ili prekidu istodobne primjene ciklosporina i lijeka PREVYMIS. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za sirolimus za specifične preporuke za doziranje kod primjene sirolimusa u kombinaciji s ciklosporinom. Porast koncentracija sirolimusa može biti veći kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom nego kada se PREVYMIS primjenjuje sam.
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inhibicija CYP3A)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije takrolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene lijeka PREVYMIS i po prestanku liječenja lijekom PREVYMIS te sukladno njima prilagoditi dozu takrolimusa [#] .
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (80 mg dvaput na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg), jedna doza/letermovir (480 mg na dan)	↔ 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)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
drugi oralni steroidni kontraceptivi sa sistemskim djelovanjem	Rizik od ↓ steroidnih kontraceptiva	Letermovir može sniziti koncentracije drugih oralnih steroidnih kontraceptiva u plazmi i tako utjecati na njihovu djelotvornost. Kako bi se osigurao odgovarajući kontracepcijski učinak oralnog kontraceptiva, treba odabrati lijekove koji sadrže EE i LNG.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Antidijabetici		
repaglinid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ ili ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, inhibicija CYP2C8 i OATP1B)	Letermovir može povisiti ili sniziti koncentracije repaglinida u plazmi. (Neto učinak nije poznat.) Ne preporučuje se istodobna primjena. Očekuje se da će pri istodobnoj primjeni lijeka PREVYMIS i ciklosporina koncentracije repaglinida u plazmi porasti zbog dodatne inhibicije OATP1B uzrokovane djelovanjem ciklosporina. Ne preporučuje se istodobna primjena [#] .
gliburid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ gliburid (inhibicija OATP1B1/3, inhibicija CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir može povisiti koncentracije gliburida u plazmi. Preporučuje se često kontrolirati koncentracije glukoze tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za gliburid za specifične preporuke za doziranje.
Antiepileptici (vidjeti i tekst s općim informacijama)		
karbamazepin, fenobarbital	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Karbamazepin ili fenobarbital mogu sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i karbamazepina i fenobarbitala se ne preporučuje.
fenitoin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Letermovir može sniziti koncentracije fenitoina u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i fenitoina se ne preporučuje.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Oralni antikoagulansi		
varfarin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ varfarin (indukcija CYP2C9)	Letermovir može sniziti koncentracije varfarina u plazmi. Potrebno je često kontrolirati međunarodni normalizirani omjer (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) kada se varfarin primjenjuje istodobno s lijekom PREVYMIS [#] . Preporučuje se praćenje tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira ili promjene imunosupresiva.
dabigatran	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ dabigatran (indukcija P-gp-a u crijevima)	Letermovir može sniziti koncentracije dabigatrana u plazmi i smanjiti njegovu djelotvornost. Treba izbjegavati istodobnu primjenu dabigatrana zbog rizika da će njegova djelotvornost biti smanjena. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dabigatran je kontraindiciran.
Sedativi		
midazolam (jedna doza od 1 mg intravenski)/letermovir (240 mg jedanput na dan peroralno) midazolam (jedna doza od 2 mg peroralno)/letermovir (240 mg jedanput na dan peroralno)	↑ midazolam intravenski: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) peroralno: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (inhibicija CYP3A)	Kod istodobne primjene lijeka PREVYMIS i midazolama potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika zbog moguće depresije disanja i/ili produljene sedacije. Treba razmotriti prilagodbu doze midazolama [#] . Porast koncentracija midazolama u plazmi može biti veći kada se oralni midazolam primjenjuje zajedno s letermovinom u kliničkoj dozi nego u dozi koja se ispitivala.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Opioidni agonisti		
Primjeri: alfentanil, fentanil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ opioidi koji se metaboliziraju putem CYP3A (inhibicija CYP3A)	Preporučuje se često kontrolirati bolesnike tijekom istodobne primjene zbog mogućih nuspojava povezanih s primjenom tih lijekova. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu opioida koji se metaboliziraju putem CYP3A [#] (vidjeti dio 4.4). Praćenje se preporučuje i kada se mijenja put primjene. Koncentracije opioida u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A mogle bi porasti još više kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom. Kod istodobne primjene lijeka PREVYMIS u kombinaciji s ciklosporinom i alfentanila ili fentanila potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika zbog moguće depresije disanja i/ili produljene sedacije. Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku (vidjeti dio 4.4).
Antiaritmici		
amiodaron	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ amiodaron (prvenstveno inhibicija CYP3A te inhibicija ili indukcija CYP2C8)	Letermovir može povisiti koncentracije amiodarona u plazmi. Preporučuje se često kontrolirati bolesnike tijekom istodobne primjene zbog mogućih nuspojava povezanih s primjenom amiodarona. Potrebno je redovito kontrolirati koncentracije amiodarona kada se on primjenjuje istodobno s lijekom PREVYMIS [#] .
kinidin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ kinidin (inhibicija CYP3A)	Letermovir može povisiti koncentracije kinidina u plazmi. Kod istodobne primjene lijeka PREVYMIS i kinidina potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika. Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku [#] .
Lijekovi za kardiovaskularne bolesti		
digoksin [‡] (jedna doza od 0,5 mg)/letermovir (240 mg dvaput na dan)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcija P-gp-a)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Inhibitori protonske pumpe		
omeprazol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓omeprazol (indukcija CYP2C19) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Letermovir može sniziti koncentracije supstrata CYP2C19 u plazmi. Možda će biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
pantoprazol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ pantoprazol (vjerojatno zbog indukcije CYP2C19) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Letermovir može sniziti koncentracije supstrata CYP2C19 u plazmi. Možda će biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
Lijekovi koji potiču budnost		
modafinil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Modafinil može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i modafinila se ne preporučuje.
<p>*Tablica ne uključuje sve moguće interakcije. [†] ↓ = smanjenje, ↑ = povećanje ↔ = nema klinički važne promjene [‡] Jednosmjerno ispitivanje interakcija u kojem se ocjenjivao učinak letermovira na istodobno primijenjen lijek. [§] Ovi su podaci učinak rifampicina na letermovir 24 sata nakon posljednje doze rifampicina. [#] Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku.</p>		

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni letermovira u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka PREVYMIS ne preporučuje se tijekom trudnoće te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se letermovir u majčino mlijeko.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci o primjeni u životinja pokazali su da se letermovir izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti/privremeno prekinuti primjena lijeka PREVYMIS, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nije bilo učinaka na plodnost ženki štakora. Opažena je ireverzibilna toksičnost za testise i štetan utjecaj na plodnost mužjaka štakora, ali ne i mužjaka miševa ili majmuna.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

PREVYMIS može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika tijekom liječenja lijekom PREVYMIS prijavljeni umor i vrtoglavica, koji mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ocjena sigurnosti lijeka PREVYMIS temeljila se na kliničkom ispitivanju faze 3 (P001), provedenom u primatelja HSCT-a koji su primali PREVYMIS ili placebo do 14. tjedna nakon transplantacije, nakon čega je uslijedilo praćenje sigurnosti do 24. tjedna nakon transplantacije (vidjeti dio 5.1).

Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u najmanje 1% ispitanika u skupini liječenoj lijekom PREVYMIS i čija je učestalost bila veća uz PREVYMIS nego uz placebo, bile su mučnina (7,2%), proljev (2,4%) i povraćanje (1,9%).

Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida primjene lijeka PREVYMIS bile su mučnina (1,6%), povraćanje (0,8%) i bol u abdomenu (0,5%).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali PREVYMIS u kliničkim ispitivanjima. Nuspojave u nastavku razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 2: Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka PREVYMIS

Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Manje često	preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Manje često	smanjen apetit
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Manje često	disgeuzija, glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
Manje često	vertoglavica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često	mučnina, proljev, povraćanje
Manje često	bol u abdomenu
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Manje često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Manje često	grčevi u mišićima
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Manje često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Manje često	umor, periferni edem

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje lijekom PREVYMIS u ljudi. Tijekom kliničkih ispitivanja faze 1, 86 zdravih ispitanika primalo je doze lijeka PREVYMIS u rasponu od 720 mg na dan do 1440 mg na dan tijekom najviše 14 dana. Profil nuspojava bio je sličan onome opaženome uz kliničku dozu od 480 mg na dan. Nema specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom PREVYMIS. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Nije poznato mogu li se dijalizom ukloniti značajnije količine lijeka PREVYMIS iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroici za sustavnu primjenu, antiviroici koji djeluju direktno, ATK oznaka: J05AX18

Mehanizam djelovanja

Letermovir inhibira kompleks terminaze citomegalovirusne DNA (CMV DNA), koji je neophodan za cijepanje i pakiranje DNA virusnog potomstva. Letermovir utječe na stvaranje pravilnih genoma jedinične duljine (engl. *unit-length genomes*) i ometa sazrijevanje viriona.

Antivirusna aktivnost

Medijan vrijednosti EC₅₀ letermovira protiv skupa kliničkih izolata CMV-a u modelu infekcije na staničnoj kulturi iznosio je 2,1 nM (raspon: 0,7 - 6,1 nM, n=74).

Virusna rezistencija

U staničnoj kulturi

Geni CMV-a UL51, UL56 i UL89 kodiraju podjedinice terminaze CMV DNA. U staničnoj su kulturi potvrđeni mutirani oblici CMV-a smanjene osjetljivosti na letermovir. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a kod kojih su mapiranjem utvrđene supstitucije u genima za podjedinice pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) i pUL89 (N320H, D344E) bile su 1,6 do < 10 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; navedene supstitucije vjerojatno nisu klinički značajne. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a koji su u genu za podjedinicu pUL56 imali supstitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S i R369T bile su 10 do 9300 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; neke od tih supstitucija opažene su u bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod kojih je profilaksa bila neuspješna (vidjeti u nastavku).

U kliničkim ispitivanjima

U ispitivanju faze 2b, u kojem se ocjenjivala primjena letermovira u dozama od 60, 120 ili 240 mg na dan ili placebo tijekom do 84 dana u 131 primatelja HSCT-a, provedena je analiza slijeda DNA u izdvojenoj regiji gena UL56 (aminokiseline 231 - 369) na uzorcima prikupljenima u 12 ispitanika liječenih letermovinom u kojih je profilaksa bila neuspješna i čiji su uzorci bili dostupni za analizu. Jedan ispitanik (koji je primao dozu od 60 mg na dan) imao je genotipsku varijantu (GV) koja uzrokuje rezistenciju na letermovir (V236M).

U ispitivanju faze 3 (P001) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena UL56 i UL89 na uzorcima prikupljenima u 40 ispitanika liječenih letermovinom iz populacije bolesnika za koje je postojao potpuni skup podataka za analizu (engl. *full-analysis set*, FAS), a u kojih je profilaksa bila neuspješna i čiji su uzorci bili dostupni za analizu. U dva su ispitanika utvrđene genotipske varijante koje uzrokuju rezistenciju na letermovir, pri čemu je u oba slučaja mapiranje ukazalo na supstitucije u genu za pUL56. Jedan je ispitanik imao supstituciju V236M, dok je drugi imao supstituciju E237G. Još jedan ispitanik, koji je na početku ispitivanja imao mjerljivu razinu CMV DNA (i stoga nije bio uključen u FAS populaciju), imao je supstitucije C325W i R369T u genu za pUL56, koje su utvrđene nakon prekida primjene letermovira.

Križna rezistencija

Nije vjerojatna križna rezistencija s lijekovima koji imaju drugačiji mehanizam djelovanja. Letermovir je potpuno aktivan protiv virusnih populacija sa supstitucijama koje uzrokuju rezistenciju na inhibitore polimeraze CMV DNA (ganciklovir, cidofovir i foskarnet). Panel rekombinantnih sojeva CMV-a sa supstitucijama koje uzrokuju rezistenciju na letermovir bio je potpuno osjetljiv na cidofovir, foskarnet i ganciklovir, uz izuzetak rekombinantnog soja sa supstitucijom E237G u genu za pUL56, koji uzrokuje 2,1 puta manju osjetljivost na ganciklovir u odnosu na divlji tip virusa.

Elektrofiziologija srca

Učinak letermovira u intravenskim dozama do 960 mg na QTc interval ocjenjivao se u randomiziranom, jednodoznom, placebom i aktivnim lijekom (moksifloksacin u peroralnoj dozi od 400 mg) kontroliranom, temeljitom ispitivanju utjecaja na QT interval, ukriženom u 4 razdoblja i provedenom u 38 zdravih ispitanika. Letermovir ne produljuje QTc interval u klinički značajnoj mjeri nakon primjene intravenske doze od 960 mg, kojom se postižu koncentracije u plazmi približno dvostruko veće od onih koje se postižu intravenskom dozom od 480 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli CMV-seropozitivni primatelji [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica
Radi ocjene profilakse letermovirom kao strategije za sprječavanje CMV infekcije ili bolesti, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (P001) u odraslih CMV-seropozitivnih primatelja [R+] alogenog HSCT-a. Ispitanici su bili randomizirani (2:1) za primanje letermovira u dozi od 480 mg jedanput na dan, koja je smanjena na 240 mg pri istodobnoj primjeni s ciklosporinom, ili za primanje placeba. Randomizacija je bila stratificirana prema ispitivačkom mjestu i riziku od reaktivacije CMV-a (visok ili nizak) u trenutku uključivanja u ispitivanje. Liječenje letermovirom započelo je nakon HSCT-a (između 0. i 28. dana nakon transplantacije) i trajalo je do 14. tjedna nakon transplantacije. Letermovir se primjenjivao ili peroralno ili intravenski; doza letermovira bila je ista neovisno u putu primjene. Ispitanike se pratilo 24 tjedna nakon transplantacije kako bi se utvrdila primarna mjera ishoda za djelotvornost, te ih se nastavilo pratiti do 48. tjedna nakon transplantacije.

Ispitanicima se kontrolirala razina CMV DNA svaki tjedan do 14. tjedna nakon transplantacije, a zatim svaka dva tjedna do 24. tjedna nakon transplantacije, uz uvođenje standardne preemptivne terapije protiv CMV-a ako se razina CMV DNA u krvi smatrala klinički značajnom. Ispitanike se nastavilo pratiti do 48. tjedna nakon transplantacije.

Od 565 liječenih ispitanika njih 373 primala su letermovir (uključujući 99 ispitanika koji su primili najmanje jednu intravensku dozu), dok je njih 192 primalo placebo (uključujući 48 ispitanika koji su primili najmanje jednu intravensku dozu). Medijan vremena do početka liječenja letermovirom bio je 9 dana nakon transplantacije. U 37% ispitanika je na početku ispitivanja transplantat bio prihvaćen. Medijan dobi iznosio je 54 godine (raspon: 18 - 78 godina), a 56 (15,0%) ispitanika bilo je u dobi od 65 ili više godina; 58% ispitanika bili su muškarci; 82% ispitanika bili su bijelci, 10% Azijci, 2% crnci ili afričkog podrijetla, dok je njih 7% bilo hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Na početku ispitivanja 50% ispitanika primalo je mijeloablacijsku terapiju, 52% primalo je ciklosporin, a njih 42% primalo je takrolimus. Najčešći primarni razlozi za transplantaciju bili su akutna mijeloična leukemija (38%), mijeloblastični sindrom (15%) i limfom (13%). Dvanaest posto (12%) ispitanika bilo je pozitivno na CMV DNA na početku ispitivanja.

Na početku ispitivanja 31% ispitanika imalo je visok rizik od reaktivacije, koji definira jedan ili više od sljedećih kriterija: davatelj je krvni srodnik (brat ili sestra) s podudarnim humanim leukocitnim antigenima (HLA) koji ima najmanje jednu nepodudarnost (engl. *mismatch*) na jednom od sljedeća tri lokusa gena HLA: HLA-A, -B ili -DR, haploidentičan davatelj; davatelj nije krvni srodnik i ima najmanje jednu nepodudarnost na jednom od sljedeća četiri lokusa gena HLA: HLA-A, -B, -C i -DRB1; kao izvor matičnih stanica korištena je krv iz pupkovine; korišten je transplantat podvrgnut deplekciji T-stanica *ex vivo*; reakcija presatka protiv primatelja (*graft-versus-host disease*, GVHD) 2. ili višeg stupnja, koja zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju P001 – klinički značajna CMV infekcija – definirala se kao razina CMV DNA u krvi koja je zahtijevala primjenu preemptivne terapije (PET) protiv CMV-a ili razvoj bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om. Koristio se pristup "prerani prekid = neuspješno liječenje" (engl. *Non-Completer=Failure*, NC=F), prema kojem se ispitanike koji su se povukli iz ispitivanja prije 24. tjedna nakon transplantacije ili za koje su nedostajali podaci o ishodu u 24. tjednu nakon transplantacije smatralo neuspješno liječenima.

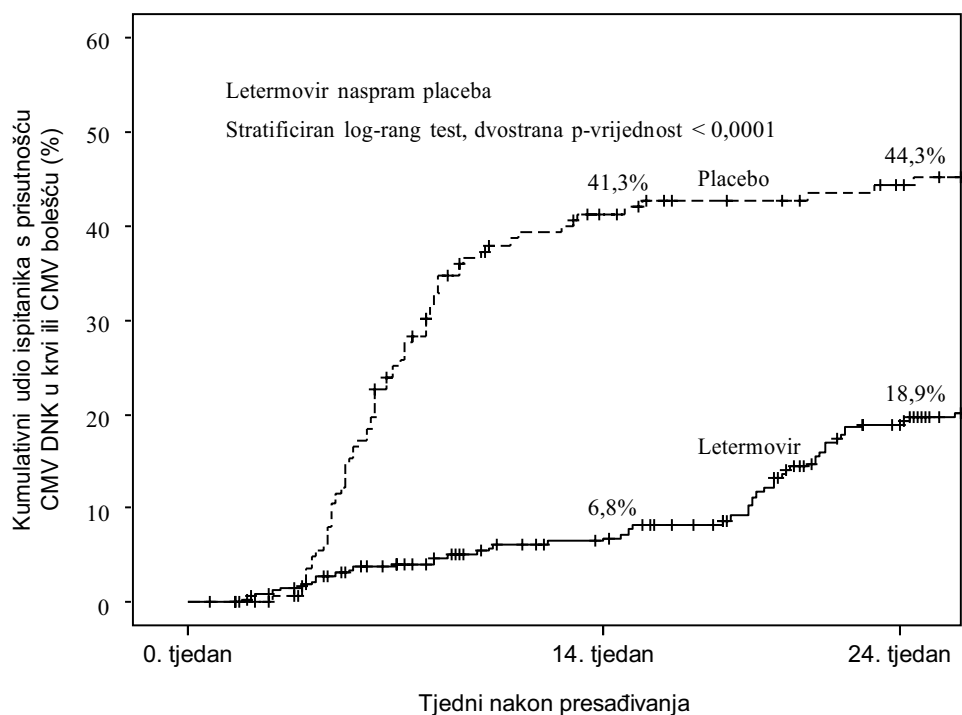
U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo, kako je prikazano u Tablici 3. Procijenjena razlika između liječenja od -23,5% bila je statistički značajna (jednostrana p-vrijednost < 0,0001).

Tablica 3: P001: Rezultati za djelotvornost u primatelja HSCT-a (NC=F pristup, FAS populacija)

Parametar	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primarna mjera ishoda za djelotvornost (Udio ispitanika u kojih je profilaksa bila neuspješna do 24. tjedna)	122 (37,5)	103 (60,6)
Razlozi za neuspjeh [†]		
Klinički značajna CMV infekcija	57 (17,5)	71 (41,8)
Razina CMV DNA u krvi koja je zahtijevala PET protiv CMV-a	52 (16,0)	68 (40,0)
Bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om	5 (1,5)	3 (1,8)
Povlačenje iz ispitivanja	56 (17,2)	27 (15,9)
Nedostaju podaci o ishodu	9 (2,8)	5 (2,9)
Razlika između liječenja prilagođena za stratum (letermovir - placebo) [§]		
Razlika (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-vrijednost	< 0,0001	
[†] Kategorije neuspjeha međusobno su isključive, a temelje se na hijerarhiji kategorija prema navedenom redoslijedu. [§] 95% CI i p-vrijednosti za razlike između liječenja s obzirom na postotni odgovor izračunate su Mantel-Haenszelovom metodom prilagođenom za stratum, pri čemu je razlika ponderirana prema harmoničnoj srednjoj vrijednosti veličine uzorka po skupini za svaki stratum (visok ili nizak rizik). Za utvrđivanje statističke značajnosti koristila se jednostrana p-vrijednost ≤ 0,0249. FAS = potpuni skup podataka za analizu; FAS populacija uključuje randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka, a ne uključuje ispitanike s mjerljivom razinom CMV DNA na početku ispitivanja. Postupanje s vrijednostima koje nedostaju: pristup "prerani prekid = neuspješno liječenje" (NC=F). Prema NC=F pristupu neuspjeh se definirao kao svi ispitanici s klinički značajnom CMV infekcijom ili oni koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci o ishodu do 24. tjedna nakon transplantacije. N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini. n (%) = broj (postotak) ispitanika u svakoj podskupini. Napomena: Udio ispitanika koji su 1. dana imali mjerljivu razinu CMV DNA i u kojih se do 24. tjedna nakon transplantacije razvila klinički značajna CMV infekcija iznosio je 64,6% (31/48) u skupini liječenoj letermovirom u usporedbi s 90,9% (20/22) u skupini koja je primala placebo. Procijenjena razlika (95% CI za razliku) iznosila je -26,1% (-45,9%, -6,3%), uz nominalnu jednostranu p-vrijednost < 0,0048.		

Faktori povezani s prisutnošću CMV DNA u krvi nakon 14. tjedna nakon transplantacije među ispitanicima liječenima letermovirom uključivali su visok rizik od reaktivacije CMV-a na početku ispitivanja, GVHD, primjenu kortikosteroida i seronegativnost davatelja na CMV.

Slika 1: P001: Kaplan-Meierova krivulja vremena do uvođenja PET-a protiv CMV-a ili razvoja bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om do 24. tjedna nakon transplantacije u primatelja HSCT-a (FAS populacija)

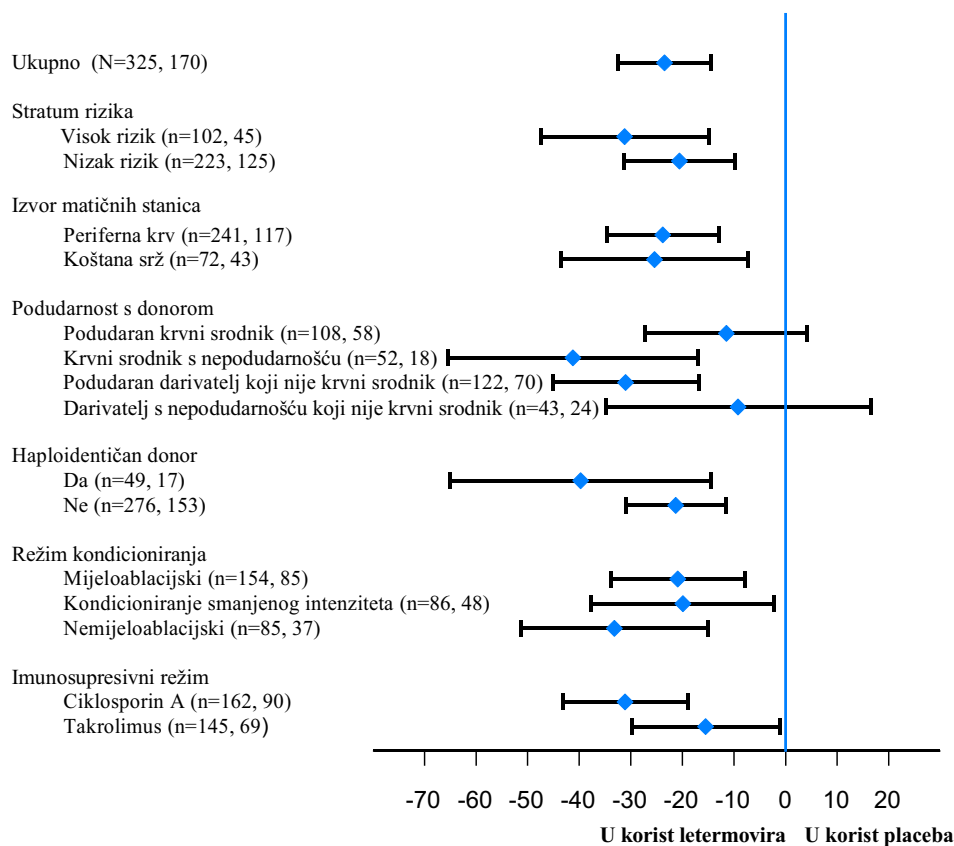


Broj ispitanika pod rizikom		
— Letermovir	325	212
- - - Placebo	170	70

Nije bilo razlika u incidenciji ili vremenu do prihvaćenosti presatka između skupine liječene lijekom PREVYMIS i one koja je primala placebo.

Podaci o djelotvornosti dosljedno su govorili u prilog letermoviru u svim podskupinama, uključujući one prema visokom ili niskom riziku od reaktivacije CMV-a, režimima kondicioniranja i istodobnim imunosupresivnim režimima (vidjeti Sliku 2).

Slika 2: P001: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za udio ispitanika kojima je uveden PET protiv CMV-a ili u kojih se razvila bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om do 24. tjedna nakon transplantacije prema odabranim podskupinama (NC=F pristup, FAS populacija)



Razlika letermovir – placebo (%) i 95% CI

NC=F, prerani prekid=neuspješno liječenje. Prema NC=F pristupu, ispitanike koji su prekinuli ispitivanja prije 24. tjedna nakon transplantacije ili za koje su nedostajali podaci o ishodu u 24. tjednu nakon transplantacije smatralo se neuspješno liječenima.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka PREVYMIS u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za profilaksu citomegalovirusne infekcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika letermovira okarakterizirana je nakon peroralne i intravenske primjene zdravim ispitanicima i primateljima HSCT-a. Izloženost letermoviru povećala se više nego proporcionalno dozi i kod peroralne i kod intravenske primjene. Mehanizam je vjerojatno zasićenje/autoinhibicija OATP1B1/3.

U zdravih je ispitanika geometrijska srednja vrijednost AUC-a i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene letermovira u dozi od 480 mg jedanput na dan iznosila 71 500 ng•h/ml odnosno 13 000 ng/ml.

Letermovir je dosegao stanje dinamičke ravnoteže nakon 9 do 10 dana, uz omjer akumulacije od 1,2 za AUC te 1 za C_{max} .

AUC letermovira u primatelja HSCT-a procijenjen je u populacijskim farmakokinetičkim analizama na temelju podataka iz ispitivanja faze 3 (vidjeti Tablicu 4). Razlike u izloženosti kod različitih režima liječenja nisu klinički značajne; djelotvornost je bila postojana kroz cijeli raspon razina izloženosti opažen u ispitivanju P001.

Tablica 4: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira u primatelja HSCT-a

Režim liječenja	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
480 mg peroralno, bez ciklosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenski, bez ciklosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg peroralno, uz ciklosporin	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenski, uz ciklosporin	70 300 (46 200; 106 000)
*Populacijska <i>post-hoc</i> predviđanja iz populacijske farmakokinetičke analize, na temelju podataka iz ispitivanja faze 3	

Apsorpcija

Letermovir se brzo apsorbirao, uz medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) od 1,5 do 3,0 sata, nakon čega su koncentracije padale u dvije faze. Procijenjena bioraspoloživost letermovira u primatelja HSCT-a iznosila je približno 35% kada se letermovir primjenjivao peroralno u dozi od 480 mg jedanput na dan bez ciklosporina. Procijenjena interindividualna varijabilnost bioraspoloživosti iznosila je približno 37%.

Učinak ciklosporina

U primatelja HSCT-a istodobna primjena ciklosporina povisila je koncentracije letermovira u plazmi zbog inhibicije OATP1B. Kada se letermovir bolesnicima primjenjivao peroralno u dozi od 240 mg jedanput na dan zajedno s ciklosporinom, procijenjena bioraspoloživost letermovira iznosila je približno 85%.

Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Učinak hrane

Peroralna primjena jedne doze letermovira od 480 mg zajedno sa standardnim visokokaloričnim obrokom s visokim udjelom masnoća u zdravih ispitanika nije utjecala na sveukupnu izloženost (AUC), dok je povećala vršne vrijednosti (C_{max}) letermovira za približno 30%. Letermovir se peroralno može uzimati s hranom ili bez nje, kako se uzimao u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procijenjena srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene u primatelja HSCT-a iznosi 45,5 l.

Letermovir se u velikoj mjeri (98,2%) vezuje za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro*, neovisno o rasponu koncentracije koji se ocjenjivao (3 - 100 mg/l). Pri nižim je koncentracijama opažen određen stupanj zasićenja. Omjer letermovira u krvi i plazmi ocijenjen *in vitro* iznosi 0,56 i neovisan je o rasponu koncentracija (0,1 - 10 mg/l).

U nekliničkim ispitivanjima distribucije letermovir se raspodjeljuje u organe i tkiva, pri čemu su najviše koncentracije zabilježene u probavnom sustavu, žučovodu i jetri, dok su koncentracije u mozgu bile niske.

Biotransformacija

Letermovir se u plazmi u najvećoj mjeri javlja u obliku nepromijenjenog ishodišnog spoja (96,6%). U plazmi nisu pronađeni značajniji metaboliti. Letermovir se djelomično eliminira glukuronidacijom u kojoj posreduje UGT1A1/1A3.

Eliminacija

Kod intravenske primjene letermovira zdravim ispitanicima u dozi od 480 mg, srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka letermovira iznosi približno 12 sati. Glavni putovi eliminacije letermovira su izlučivanje putem žuči i izravna glukuronidacija. U tom procesu sudjeluju prijenosnici za unos tvari u jetru OATP1B1 i OATP1B3, nakon čega slijedi glukuronidacija katalizirana putem UGT1A1/3.

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procijenjen prividni klirens letermovira u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene doze od 480 mg primateljima HSCT-a iznosi 4,84 l/h. Procijenjena interindividualna varijabilnost klirensa iznosi 24,6%.

Izlučivanje

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog letermovira, 93,3% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu. Najveći dio letermovira izlučio se putem žuči u obliku nepromijenjenog ishodišnog spoja, a manji dio (6% doze) kao acil-glukuronidni metabolit u fecesu. Acil-glukuronid je nestabilan u fecesu. Izlučivanje letermovira mokraćom bilo je zanemarivo (< 2% doze).

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

AUC nevezanog letermovira bio je približno 81% veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B [CP-B], rezultat: 7 - 9) te 4 puta veći u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C [CP-C], rezultat: 10 - 15) nego u zdravih ispitanika. Promjene u izloženosti letermoviru u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu klinički značajne.

Izraženo povećanje izloženosti nevezanom letermoviru očekuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uz to imaju i umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

AUC nevezanog letermovira bio je približno 115% veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 31 do 56,8 ml/min/1,73 m²) te 81% veći u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) nego u zdravih ispitanika. Promjene u izloženosti letermoviru zbog umjerenog ili teškog oštećenja funkcije bubrega ne smatraju se klinički značajnima. Nije se ispitivala primjena u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

Tjelesna težina

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procjenjuje se da je AUC letermovira 18,7% niži u ispitanika tjelesne težine 80 - 100 kg nego u onih koji teže 67 kg. Ta razlika nije klinički značajna.

Rasa

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procjenjuje se da je AUC letermovira 33,2% viši u Azijaca nego u bijelaca. Ova razlika nije klinički značajna.

Spol

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, nema razlike u farmakokinetici letermovira između žena i muškaraca.

Starije osobe

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, dob ne utječe na farmakokinetiku letermovira. Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Općenita toksičnost

Ireverzibilna toksičnost za testise opažena je samo u štakora pri sistemske izloženosti (AUC) koja je bila ≥ 3 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Tu su toksičnost karakterizirali degeneracija seminiferne tubule te oligospermija i stanični otpad u epididimisima, uz smanjenu težinu testisa i epididimisa. Nije bilo toksičnih učinaka na testise štakora pri razinama izloženosti (AUC) sličnima onima koje se postižu u ljudi nakon primjene preporučene doze za ljude. Toksičnost za testise nije opažena ni u miševa ni u majmuna pri najvišim ispitivanim dozama, kojima su postignute razine izloženosti do 4 odnosno 2 puta veće od onih koje se postižu u ljudi nakon primjene preporučene doze za ljude. Značaj ovoga za ljude nije poznat.

Zna se da hidroksipropilbetadeks može uzrokovati vakuolizaciju bubrega štakora kada se daje intravenski u dozama većima od 50 mg/kg na dan. Vakuolizacija je opažena u bubrezima štakora koji su intravenski primili letermovir u formulaciji s ciklodekstrinskom pomoćnom tvari hidroksipropilbetadeksom u dozi od 1500 mg/kg na dan.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti letermovira.

Mutagenеза

Letermovir nije bio genotoksičan u nizu testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test kromosomskih aberacija na stanicama jajnika kineskog hrčka te mikronukleusni test na miševima *in vivo*.

Reprodukcija

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti te ranog embrionalnog razvoja na štakorima nisu primijećeni učinci letermovira na plodnost ženki. U mužjaka štakora opažena je smanjena koncentracija sperme, smanjen motilitet spermija i smanjena plodnost pri sistemske izloženosti približno ≥ 3 puta većoj od AUC-a koji se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze za ljude (vidjeti dio 'Općenita toksičnost').

U majmuna koji su primali letermovir, histopatološka ocjena, mjerenje veličine testisa, analiza hormona u krvi (folikulostimulirajući hormon, inhibin B i testosteron) i ocjena sprema (broj, motilitet i morfologija spermija) nisu pokazali dokaze toksičnosti za testise pri sistemske izloženosti približno 2 puta većoj od AUC-a koji se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze za ljude.

Razvoj

U štakora je toksičnost za majku (uključujući smanjenje prirasta tjelesne težine) primijećena pri dozi od 250 mg/kg na dan (kojom se postiže izloženost približno 11 puta veća od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude); u mladunčadi je opažena smanjena tjelesna težina ploda uz usporeno okoštavanje, blago edematozni plodovi i povećana incidencija skraćenih pupčanih vrpca te varijacija i malformacija kralježaka, rebra i zdjelice. Pri dozi od 50 mg/kg na dan nisu opaženi nikakvi učinci na majku ni razvoj ploda (izloženost približno 2,5 puta veća od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude).

U kunića je toksičnost za majku (uključujući smrt i pobačaje) primijećena pri dozi od 225 mg/kg na dan (izloženost približno 2 puta veća od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude); u mladunčadi je opažena povećana incidencija malformacija i varijacija kralježaka i rebra.

U ispitivanju razvoja prije i nakon okota letermovir se primjenjivao peroralno skotnim ženka štakora. Nisu opaženi toksični učinci na razvoj pri najvišoj ispitivanoj razini izloženosti (2 puta većoj od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
povidon (E1201)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin (E1518)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (samo za tablete od 480 mg) (E172)
karnauba vosak (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja sa 28x1 tabletom u poliamidnim/aluminijskim/PVC – aluminijskim perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1245/001

EU/1/17/1245/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. siječnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju
PREVYMIS 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PREVYMIS 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 240 mg (12 ml po bočici) letermovira.
Jedan ml sadrži 20 mg letermovira.

PREVYMIS 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 480 mg (24 ml po bočici) letermovira.
Jedan ml sadrži 20 mg letermovira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 23 mg (1 mmol) natrija po bočici od 240 mg.
Ovaj lijek sadrži 46 mg (2 mmol) natrija po bočici od 480 mg.

Jedna doza ovog lijeka od 240 mg (bočica od 12 ml) sadrži 1800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin).

Jedna doza ovog lijeka od 480 mg (bočica od 24 ml) sadrži 3600 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin).

Za dodatne informacije vidjeti dio 4.2.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)
Bistra, bezbojna tekućina
pH između 7 i 8

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PREVYMIS je indiciran za profilaksu reaktivacije citomegalovirusa (CMV) i CMV bolesti u odraslih CMV-seropozitivnih primatelja [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica (engl. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antivirusnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom PREVYMIS treba započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Doziranje

PREVYMIS je dostupan i u obliku za peroralnu primjenu (filmom obložene tablete od 240 mg i 480 mg).

PREVYMIS tablete i koncentrat za otopinu za infuziju mogu se međusobno zamjenjivati prema odluci liječnika, bez potrebe za prilagođavanjem doze.

Preporučena doza lijeka PREVYMIS je 480 mg jedanput na dan.

Liječenje lijekom PREVYMIS treba započeti nakon HSCT-a. Liječenje lijekom PREVYMIS može započeti na dan transplantacije, a najkasnije 28 dana nakon transplantacije. PREVYMIS se može uvesti prije ili nakon prihvaćanja presatka (engl. *engraftment*). Profilaksu lijekom PREVYMIS treba nastaviti tijekom 100 dana nakon transplantacije.

Sigurnost i djelotvornost primjene letermovira tijekom više od 100 dana nisu se ispitivale u kliničkim ispitivanjima. Produljena profilaksa letermovirom tijekom više od 100 dana nakon transplantacije mogla bi koristiti nekim bolesnicima u kojih postoji visok rizik od kasne reaktivacije CMV-a (vidjeti dio 5.1). Profilaksa letermovirom dulja od 100 dana zahtijeva pažljivu ocjenu omjera koristi i rizika.

Prilagodba doze

Ako se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu lijeka PREVYMIS treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

- Ako se ciklosporin uvede nakon početka liječenja lijekom PREVYMIS, sljedeću dozu lijeka PREVYMIS treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan.
- Ako se primjena ciklosporina prekine nakon uvođenja lijeka PREVYMIS, sljedeću dozu lijeka PREVYMIS treba povećati na 480 mg jedanput na dan.
- Ako se primjena ciklosporina privremeno prekine zbog visokih razina ciklosporina, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PREVYMIS.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka, treba mu je dati što je prije moguće. Ako je već vrijeme za sljedeću dozu, treba preskočiti propuštenu dozu i nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu. Ne smije se udvostručiti sljedeća doza niti dati doza veća od propisane.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PREVYMIS na temelju dobi (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka PREVYMIS u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) do umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Primjena lijeka PREVYMIS ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobno oštećenje funkcije jetre i funkcije bubrega

Primjena lijeka PREVYMIS ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uz to imaju i umjereni ili teško oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka PREVYMIS u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ne može se dati preporuka o doziranju za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, bez obzira na to jesu li na dijalizi ili ne. Djelotvornost i sigurnost nisu dokazane u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju sadrži hidroksipropilbetadeks. Očekuje se da će klinička izloženost hidroksipropilbetadeksu kod intravenske primjene letermovira iznositi približno

3600 mg na dan pri dozi letermovira od 480 mg. U ispitivanjima intravenske primjene letermovira u ljudi u trajanju do 47 dana nisu zabilježeni slučajevi oštećenja bubrega uzrokovanog hidroksipropilbetadeksom. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min) liječenih lijekom PREVYMIS može doći do akumulacije hidroksipropilbetadeksa (vidjeti dio 5.3). U tih bolesnika treba pažljivo kontrolirati razine kreatinina u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka PREVYMIS u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju treba razrijediti (vidjeti dio 6.6) prije primjene.

Razrijeđena otopina lijeka PREVYMIS mora se primijeniti kroz sterilni ugrađeni (*in-line*) polietersulfonski (PES) filtar veličine 0,2 µm ili 0,22 µm. Ne primjenjujte razrijeđenu otopinu kroz filtar koji nije sterilni ugrađeni (*in-line*) PES filtar veličine 0,2 µm ili 0,22 µm.

PREVYMIS se primjenjuje isključivo kao intravenska infuzija. PREVYMIS se ne smije primijeniti brzom ili bolusnom intravenskom injekcijom.

Nakon razrjeđivanja PREVYMIS treba primijeniti intravenskom infuzijom putem perifernog ili centralnog venskog katetera tijekom ukupnog razdoblja od približno 60 minuta. Treba primijeniti cijeli sadržaj infuzijske vrećice.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s pimozidom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena s gospinom travom (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Kada se letermovir primjenjuje u kombinaciji s ciklosporinom:

Kontraindicirana je istodobna primjena dabigatrana, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina ili pitavastatina (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje CMV DNA

Sigurnost i djelotvornost letermovira ustanovljene su u bolesnika koji su prije uvođenja profilakse imali negativan nalaz testa na CMV DNA. Razina CMV DNA pratila se svaki tjedan do 14. tjedna nakon transplantacije, a nakon toga svaki drugi tjedan do 24. tjedna. U slučajevima klinički značajne razine CMV DNA u krvi ili CMV bolesti prekinuta je profilaksa letermovirom i uvedena standardna preemtivna terapija (PET) ili liječenje. U bolesnika kojima je uvedena profilaksa letermovirom, a naknadno je utvrđeno da im je nalaz početnog testa na CMV DNA bio pozitivan, profilaksa se mogla nastaviti ako nisu bili ispunjeni kriteriji za PET (vidjeti dio 5.1).

Rizik od nuspojava ili smanjenog terapijskog učinka zbog interakcija između lijekova

Istodobna primjena lijeka PREVYMIS s određenim lijekovima može dovesti do poznatih ili potencijalno značajnih interakcija između lijekova, od kojih neke mogu uzrokovati:

- potencijalne klinički značajne nuspojave zbog povećane izloženosti istodobno primijenjenim lijekovima ili letermoviru

- značajan pad koncentracija istodobno primijenjenih lijekova u plazmi, što može smanjiti terapijski učinak istodobno primijenjenih lijekova.

U Tablici 1 navedeni su koraci za sprječavanje ili zbrinjavanje tih poznatih ili potencijalno značajnih interakcija između lijekova, uključujući preporuke za doziranje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima

PREVYMIS treba primjenjivati uz oprez zajedno s lijekovima uske terapijske širine koji su supstrati CYP3A (npr. alfentanil, fentanil i kinidin) jer njihova istodobna primjena može povisiti koncentracije supstrata CYP3A u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje i/ili prilagodba doze istodobno primijenjenih supstrata CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Općenito se preporučuje pojačano praćenje koncentracija ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa tijekom prvih 2 tjedna nakon uvođenja i nakon prekida primjene letermovira (vidjeti dio 4.5), kao i nakon promjene puta primjene letermovira.

Letermovir je umjeren induktor enzima i prijenosnika. Indukcija može dovesti do sniženja koncentracija u plazmi nekih lijekova koji se metaboliziraju i prenose (vidjeti dio 4.5). Stoga se preporučuje terapijsko praćenje koncentracija vorikonazola.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu dabigatrana zbog rizika da će njegova djelotvornost biti smanjena.

Letermovir može povisiti koncentracije u plazmi lijekova koje prenosi OATP1B1/3, kao što su mnogi statini (vidjeti dio 4.5 i Tablicu 1).

Primjena kroz sterilni ugrađeni (*in-line*) PES filtar veličine 0,2 µm ili 0,22 µm

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju može sadržavati mali broj sitnih prozirnih ili bijelih čestica koje potječu od lijeka. Primjena razrijeđene otopine lijeka PREVYMIS uvijek zahtijeva primjenu sterilnog ugrađenog (*in-line*) PES filtra veličine 0,2 µm ili 0,22 µm, neovisno o tome jesu li čestice koje potječu od lijeka vidljive u bočici ili u razrijeđenoj otopini (vidjeti dio 4.2 i 6.6).

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 23 mg (ili 1 mmol) natrija po bočici od 240 mg, što odgovara 1,15% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. O tome treba voditi računa u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Ovaj lijek sadrži 46 mg (ili 2 mmol) natrija po bočici od 480 mg, što odgovara 2,30% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. O tome treba voditi računa u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Ciklodekstrin

Ovaj lijek sadrži 1800 mg hidrokispropilbetadeksa (ciklodekstrin) po bočici od 12 ml (doza od 240 mg).

Ovaj lijek sadrži 3600 mg hidrokispropilbetadeksa (ciklodekstrin) po bočici od 24 ml (doza od 480 mg).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Opće informacije o razlikama u izloženosti između različitih režima liječenja letermovinom

- Procijenjena izloženost letermoviru u plazmi razlikuje se ovisno o režimu doziranja koji se koristi (vidjeti tablicu u dijelu 5.2). Stoga će kliničke posljedice interakcija između lijekova za letermovir ovisiti o tome koji se režim liječenja letermovinom koristi i o tome primjenjuje li se on u kombinaciji s ciklosporinom ili ne.
- Primjena ciklosporina u kombinaciji s letermovinom može dovesti do izraženijih ili dodatnih učinaka na istodobno primijenjene lijekove u odnosu na primjenu samo letermovira (vidjeti Tablicu 1).

Učinak drugih lijekova na letermovir

Putovi eliminacije letermovira *in vivo* su izlučivanje putem žuči i glukuronidacija. Relativna važnost tih putova nije poznata. Oba puta eliminacije uključuju aktivan unos u hepatocit putem prijenosnika za unos tvari u jetru OATP1B1/3. Nakon unosa u jetru slijedi glukuronidacija letermovira u kojoj posreduju UGT1A1 i 3. Čini se da letermovir podliježe i efluksu posredovanom P-gp-om i BCRP-om u jetri i crijevima (vidjeti dio 5.2).

Induktori enzima koji metaboliziraju lijekove ili prijenosnika

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka PREVYMIS (s ciklosporinom ili bez njega) i snažnih ili umjerenih induktora prijenosnika (npr. P-gp-a) i/ili enzima (npr. UGT-ova) jer to može dovesti do supertapijske izloženosti letermoviru (vidjeti Tablicu 1).

- Primjeri snažnih induktora uključuju rifampicin, fenitoin, karbamazepin, gospinu travu (*Hypericum perforatum*), rifabutin i fenobarbital.
- Primjeri umjerenih induktora uključuju tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz i etravirin.

Istodobna primjena rifampicina dovela je do početnog povećanja koncentracija letermovira u plazmi (zbog inhibicije OATP1B1/3 i/ili P-gp-a) koje nije bilo klinički značajno, a zatim je, s daljnjom istodobnom primjenom rifampicina, uslijedilo klinički značajno sniženje koncentracija letermovira u plazmi (zbog indukcije P-gp-a/UGT-a) (vidjeti Tablicu 1).

Dodatni učinci drugih lijekova na letermovir koji su relevantni kod primjene u kombinaciji s ciklosporinom

Inhibitori OATP1B1 ili 3

Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i lijekova koji su inhibitori prijenosnika OATP1B1/3 može povisiti koncentracije letermovira u plazmi. Ako se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom (snažnim inhibitorom OATP1B1/3), preporučena doza lijeka PREVYMIS je 240 mg jedanput na dan (vidjeti Tablicu 1 i dijelove 4.2 i 5.2). Preporučuje se oprez ako se kombinaciji letermovira i ciklosporina dodaju drugi inhibitori OATP1B1/3.

- Primjeri inhibitora OATP1B1 uključuju gemfibrozil, eritromicin, klaritromicin i nekoliko inhibitora proteaze (atazanavir, simeprevir).

Inhibitori P-gp-a/BCRP-a

Rezultati *in vitro* ukazuju na to da je letermovir supstrat P-gp-a/BCRP-a. Promjene koncentracija letermovira u plazmi zbog inhibicije P-gp-a/BCRP-a itrakonazolom nisu bile klinički značajne.

Učinak letermovira na druge lijekove

Lijekovi koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom ili na koje utječe aktivan prijenos

Letermovir je općenito induktor enzima i prijenosnika *in vivo*. Osim ako ujedno ne inhibira određeni enzim ili prijenosnik (vidjeti u nastavku), može se očekivati indukcijski učinak. Stoga letermovir može smanjiti izloženost u plazmi i potencijalno smanjiti djelotvornost istodobno primijenjenih lijekova koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom ili aktivnim prijenosom.

Veličina indukcijskog učinka ovisi o putu primjene letermovira i o tome primjenjuje li se istodobno i ciklosporin.

Puni indukcijski učinak može se očekivati nakon 10 - 14 dana liječenja letermovirom. Vrijeme potrebno da konkretan zahvaćeni lijek postigne stanje dinamičke ravnoteže također će utjecati na vrijeme potrebno za postizanje punog učinka na koncentracije u plazmi.

Letermovir je *in vitro* inhibitor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP-a, UGT1A1, OATP2B1 i OAT3 pri koncentracijama koje su relevantne *in vivo*. Dostupna su ispitivanja *in vivo* u kojima se ocjenjivao neto učinak na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 i dodatno na CYP2C19. Neto učinak *in vivo* na druge navedene enzime i prijenosnike nije poznat. Detaljnije informacije nalaze se u nastavku.

Nije poznato može li letermovir utjecati na izloženost piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B i mikafunginu. Moguće interakcije između letermovira i tih lijekova nisu ispitane. Postoji teoretski rizik od smanjene izloženosti zbog indukcijskog učinka, no veličina tog učinka trenutno nije poznata, a time ni njegov klinički značaj.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A

Letermovir je umjeren inhibitor CYP3A *in vivo*. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i oralnog midazolama (supstrata CYP3A) povisuje koncentracije midazolama u plazmi 2 - 3 puta. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS može dovesti do klinički važnih porasta koncentracija istodobno primijenjenih supstrata CYP3A u plazmi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

- Primjeri takvih lijekova uključuju određene imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), inhibitore HMG-CoA reduktaze i amiodaron (vidjeti Tablicu 1). Primjena pimozida i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Jačina inhibicijskog učinka na CYP3A ovisi o putu primjene letermovira i o tome primjenjuje li se istodobno i ciklosporin.

Zbog inhibicije ovisne o vremenu i istodobne indukcije, za postizanje neto inhibicijskog učinka na enzim može biti potrebno 10 - 14 dana. Vrijeme potrebno da konkretan zahvaćeni lijek postigne stanje dinamičke ravnoteže također će utjecati na vrijeme potrebno za postizanje punog učinka na koncentracije u plazmi. Pri završetku liječenja potrebno je 10 - 14 dana za prestanak inhibicijskog učinka. Ako se provodi praćenje, preporučuje se to činiti tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja i nakon prekida primjene letermovira (vidjeti dio 4.4), kao i nakon promjene puta primjene letermovira.

Lijekovi koje prenosi OATP1B1/3

Letermovir je inhibitor prijenosnika OATP1B1/3. Primjena lijeka PREVYMIS može dovesti do klinički važnih porasta koncentracija istodobno primijenjenih supstrata prijenosnika OATP1B1/3 u plazmi.

- Primjeri takvih lijekova uključuju inhibitore HMG-CoA reduktaze, feksofenadin, repaglinid i gliburid (vidjeti Tablicu 1). Kada se uspoređuje režim primjene letermovira bez ciklosporina, učinak je izraženiji nakon intravenske nego nakon peroralne primjene letermovira.

Veličina inhibicijskog učinka OATP1B1/3 na istodobno primijenjene lijekove vjerojatno je veća kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom (snažnim inhibitorom OATP1B1/3). To treba uzeti u obzir kada se režim primjene letermovira mijenja tijekom liječenja supstratom OATP1B1/3.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9 i/ili CYP2C19

Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i vorikonazola (supstrata CYP2C19) značajno snizuje koncentracije vorikonazola u plazmi, što ukazuje na to da je letermovir induktor CYP2C19. Vjerojatno dolazi i do indukcije CYP2C9. Letermovir može smanjiti izloženost supstratima CYP2C9 i/ili CYP2C19, što može dovesti do supterapijskih vrijednosti.

- Primjeri takvih lijekova uključuju varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (vidjeti Tablicu 1). Očekuje se da će učinak biti manje izražen nakon peroralne primjene letermovira bez ciklosporina nego nakon intravenske primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega ili nakon peroralne primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom. To treba uzeti u obzir kada se režim primjene letermovira mijenja tijekom liječenja supstratom CYP2C9 ili CYP2C19. Za vremenski tijek interakcije vidjeti i prethodno navedene opće informacije o indukciji.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8

Letermovir inhibira CYP2C8 *in vitro*, ali zbog svog indukcijskog potencijala također može inducirati CYP2C8. Neto učinak *in vivo* nije poznat.

- Primjer lijeka koji se uglavnom eliminira putem CYP2C8 je repaglinid (vidjeti Tablicu 1). Istodobna primjena repaglinida i letermovira, u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega, se ne preporučuje.

Lijekovi koje prenosi P-gp u crijevima.

Letermovir inducira P-gp u crijevima. Primjena lijeka PREVYMIS može dovesti do klinički značajnog pada koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koje u značajnoj mjeri prenosi P-gp u crijevima, kao što su dabigatran i sofosbuvir.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2B6 i UGT1A1 ili koje prenose BCRP ili OATP2B1

Letermovir je općenito induktor *in vivo*, ali je opaženo da *in vitro* inhibira CYP2B6, UGT1A1, BCRP i OATP2B1. Neto učinak *in vivo* nije poznat. Stoga se koncentracije lijekova koji su supstrati tih enzima ili prijenosnika u plazmi mogu povisiti ili sniziti kod istodobne primjene s letermoviom.

Može se preporučiti dodatno praćenje; vidjeti informacije o lijeku za te lijekove.

- Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2B6 uključuju bupropion.
- Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem UGT1A1 su raltegravir i dolutegravir.
- Primjeri lijekova koje prenosi BCRP uključuju rosuvastatin i sulfasalazin.
- Primjer lijeka koji prenosi OATP2B1 je celiprolol.

Lijekovi koje prenosi bubrežni prijenosnik OAT3

Podaci *in vitro* pokazuju da je letermovir inhibitor OAT3; stoga bi letermovir mogao biti inhibitor OAT3 *in vivo*. Koncentracije lijekova koje prenosi OAT3 u plazmi mogu biti povišene.

- Primjeri lijekova koje prenosi OAT3 uključuju ciprofloksacin, tenofovir, imipenem i cilastin.

Opće informacije

Ako se doze istodobno primijenjenih lijekova prilagode zbog liječenja lijekom PREVYMIS, treba ih ponovno prilagoditi nakon što liječenje lijekom PREVYMIS završi. Prilagodba doze možda će biti potrebna i kod promjene puta primjene ili promjene imunosupresiva.

U Tablici 1 navodi se popis utvrđenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima. Opisane interakcije s drugim lijekovima temelje se na provedenim ispitivanjima lijeka PREVYMIS ili predstavljaju predviđene interakcije između lijekova koje bi mogle nastupiti kod primjene lijeka PREVYMIS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.1 i 5.2).

Tablica 1: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima. Treba napomenuti da tablica ne uključuje sve moguće interakcije, već daje primjere klinički značajnih interakcija. Vidjeti i prethodno navedene opće informacije o interakcijama s drugim lijekovima.

Osim ako nije drugačije navedeno, ispitivanja interakcija provedena su s oralnim letermovinom bez ciklosporina. Imajte na umu da se potencijal za interakcije i kliničke posljedice mogu razlikovati ovisno o tome primjenjuje li se letermovir peroralno ili intravenski, te ovisno o tome primjenjuje li se istodobno i ciklosporin. Kod promjene puta primjene ili promjene imunosupresiva treba ponovno provjeriti preporuku za istodobnu primjenu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVMIS
Antibiotici		
nafcilin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Nafcilin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVMIS i nafcilina se ne preporučuje.
Antimikotici		
flukonazol (jedna doza od 400 mg)/letermovir (jedna doza od 480 mg)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interakcija u stanju dinamičke ravnoteže se nije ispitivala. Očekivano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
itrakonazol (200 mg jedanput na dan peroralno)/letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
posakonazol [‡] (jedna doza od 300 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
vorikonazol [‡] (200 mg dvaput na dan)/letermovir (480 mg na dan)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se terapijsko praćenje koncentracija vorikonazola [#] tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira ili promjene imunosupresiva.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Antimikobakterici		
rifabutin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Rifabutin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i rifabutina se ne preporučuje.
rifampicin		
(jedna doza od 600 mg peroralno)/ letermovir (jedna doza od 480 mg peroralno)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inhibicija OATP1B1/3 i/ili P-gp-a)	Višestruke doze rifampicina snizuju koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i rifampicina se ne preporučuje.
(jedna doza od 600 mg intravenski)/ letermovir (jedna doza od 480 mg peroralno)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (inhibicija OATP1B1/3 i/ili P-gp-a)	
(600 mg jedanput na dan peroralno)/ letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Zbroj inhibicije OATP1B1/3 i/ili P-gp-a i indukcije P-gp-a/UGT-a)	
(600 mg jedanput na dan peroralno (24 sata nakon rifampicina)) [§] / letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp-a/UGT-a)	
Antipsihotici		
tioridazin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Tioridazin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i tioridazina se ne preporučuje.
Antagonisti endotelina		
bosentan	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Bosentan može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i bosentana se ne preporučuje.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Antiviroci		
aciklovir [‡] (jedna doza od 400 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
valaciklovir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ valaciklovir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Biljni lijekovi		
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Gospina trava može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i gospine trave je kontraindicirana.
Lijekovi protiv HIV-a		
efavirenz	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a) ↑ ili ↓ efavirenz (inhibicija ili indukcija CYP2B6)	Efavirenz može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i efavirena se ne preporučuje.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Ovi antivirusni lijekovi mogu sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i ovih antivirusnih lijekova se ne preporučuje.
Inhibitori HMG-CoA reduktaze		
atorvastatin [‡] (jedna doza od 20 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (inhibicija CYP3A, OATP1B1/3)	Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija. Doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan kad se primjenjuje istodobno s lijekom PREVYMIS [#] . Iako se to nije ispitivalo, očekuje se da će koncentracije atorvastatina u plazmi porasti više kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom nego kada se primjenjuje sam. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, atorvastatin je kontraindiciran.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir može znatno povisiti koncentracije tih statina u plazmi. Istodobna primjena s lijekom PREVYMIS primijenjenim samostalno se ne preporučuje. Kada se PREVYMIS primjenjuje zajedno s ciklosporinom, primjena navedenih statina je kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija OATP1B1/3 i/ili BCRP-a)	Letermovir može povisiti koncentracije statina u plazmi. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s tim statinima, možda će biti potrebno smanjiti dozu statina [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, primjena pravastatina se ne preporučuje, dok će za fluvastatin možda biti potrebno smanjenje doze [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija.
Imunosupresivi		
ciklosporin (jedna doza od 50 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibicija CYP3A)	Ako se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu lijeka PREVYMIS treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Potrebno je često kontrolirati koncentracije ciklosporina u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene lijeka PREVYMIS i po prestanku liječenja lijekom PREVYMIS te sukladno njima prilagoditi dozu ciklosporina [#] .
ciklosporin (jedna doza od 200 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibicija OATP1B1/3)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije ciklosporina u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene lijeka PREVYMIS i po prestanku liječenja lijekom PREVYMIS te sukladno njima prilagoditi dozu ciklosporina [#] .
mofetilmikofenolat (jedna doza od 1 g)/letermovir (480 mg na dan)	↔ mikofenolatna kiselina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
sirolimus [‡] (jedna doza od 2 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inhibicija CYP3A) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Potrebno je često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene lijeka PREVYMIS i po prestanku liječenja lijekom PREVYMIS te sukladno njima prilagoditi dozu sirolimusa [#] . Preporučuje se često kontrolirati koncentracije sirolimusa pri uvođenju ili prekidu istodobne primjene ciklosporina i lijeka PREVYMIS. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za sirolimus za specifične preporuke za doziranje kod primjene sirolimusa u kombinaciji s ciklosporinom. Porast koncentracija sirolimusa može biti veći kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom nego kada se PREVYMIS primjenjuje sam.
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inhibicija CYP3A)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije takrolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene lijeka PREVYMIS i po prestanku liječenja lijekom PREVYMIS te sukladno njima prilagoditi dozu takrolimusa [#] .
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (80 mg dvaput na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg), jedna doza/letermovir (480 mg na dan)	↔ 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)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
drugi oralni steroidni kontraceptivi sa sistemskim djelovanjem	Rizik od ↓ steroidnih kontraceptiva	Letermovir može sniziti koncentracije drugih oralnih steroidnih kontraceptiva u plazmi i tako utjecati na njihovu djelotvornost. Kako bi se osigurao odgovarajući kontracepcijski učinak oralnog kontraceptiva, treba odabrati lijekove koji sadrže EE i LNG.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Antidijabetici		
repaglinid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ ili ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, inhibicija CYP2C8 i OATP1B)	Letermovir može povisiti ili sniziti koncentracije repaglinida u plazmi. (Neto učinak nije poznat.) Ne preporučuje se istodobna primjena. Očekuje se da će pri istodobnoj primjeni lijeka PREVYMIS i ciklosporina koncentracije repaglinida u plazmi porasti zbog dodatne inhibicije OATP1B uzrokovane djelovanjem ciklosporina. Ne preporučuje se istodobna primjena [#] .
gliburid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ gliburid (inhibicija OATP1B1/3, inhibicija CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir može povisiti koncentracije gliburida u plazmi. Preporučuje se često kontrolirati koncentracije glukoze tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za gliburid za specifične preporuke za doziranje.
Antiepileptici (vidjeti i tekst s općim informacijama)		
karbamazepin, fenobarbital	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Karbamazepin ili fenobarbital mogu sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i karbamazepina i fenobarbitala se ne preporučuje.
fenitoin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Letermovir može sniziti koncentracije fenitoina u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i fenitoina se ne preporučuje.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Oralni antikoagulansi		
varfarin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ varfarin (indukcija CYP2C9)	Letermovir može sniziti koncentracije varfarina u plazmi. Potrebno je često kontrolirati međunarodni normalizirani omjer (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) kada se varfarin primjenjuje istodobno s lijekom PREVYMIS [#] . Preporučuje se praćenje tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira ili promjene imunosupresiva.
dabigatran	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ dabigatran (indukcija P-gp-a u crijevima)	Letermovir može sniziti koncentracije dabigatrana u plazmi i smanjiti njegovu djelotvornost. Treba izbjegavati istodobnu primjenu dabigatrana zbog rizika da će njegova djelotvornost biti smanjena. Kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dabigatran je kontraindiciran.
Sedativi		
midazolam (jedna doza od 1 mg intravenski)/letermovir (240 mg jedanput na dan peroralno) midazolam (jedna doza od 2 mg peroralno)/letermovir (240 mg jedanput na dan peroralno)	↑ midazolam intravenski: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) peroralno: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (inhibicija CYP3A)	Kod istodobne primjene lijeka PREVYMIS i midazolama potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika zbog moguće depresije disanja i/ili produljene sedacije. Treba razmotriti prilagodbu doze midazolama [#] . Porast koncentracija midazolama u plazmi može biti veći kada se oralni midazolam primjenjuje zajedno s letermovinom u kliničkoj dozi nego u dozi koja se ispitivala.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Opioidni agonisti		
Primjeri: alfentanil, fentanil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ opioidi koji se metaboliziraju putem CYP3A (inhibicija CYP3A)	Preporučuje se često kontrolirati bolesnike tijekom istodobne primjene zbog mogućih nuspojava povezanih s primjenom tih lijekova. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu opioida koji se metaboliziraju putem CYP3A [#] (vidjeti dio 4.4). Praćenje se preporučuje i kada se mijenja put primjene. Koncentracije opioida u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A mogle bi porasti još više kada se PREVYMIS primjenjuje istodobno s ciklosporinom. Kod istodobne primjene lijeka PREVYMIS u kombinaciji s ciklosporinom i alfentanila ili fentanila potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika zbog moguće depresije disanja i/ili produljene sedacije. Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku (vidjeti dio 4.4).
Antiaritmici		
amiodaron	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ amiodaron (prvenstveno inhibicija CYP3A te inhibicija ili indukcija CYP2C8)	Letermovir može povisiti koncentracije amiodarona u plazmi. Preporučuje se često kontrolirati bolesnike tijekom istodobne primjene zbog mogućih nuspojava povezanih s primjenom amiodarona. Potrebno je redovito kontrolirati koncentracije amiodarona kada se on primjenjuje istodobno s lijekom PREVYMIS [#] .
kinidin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ kinidin (inhibicija CYP3A)	Letermovir može povisiti koncentracije kinidina u plazmi. Kod istodobne primjene lijeka PREVYMIS i kinidina potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika. Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku [#] .
Lijekovi za kardiovaskularne bolesti		
digoksin [‡] (jedna doza od 0,5 mg)/letermovir (240 mg dvaput na dan)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcija P-gp-a)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom PREVYMIS
Inhibitori protonske pumpe		
omeprazol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓omeprazol (indukcija CYP2C19) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Letermovir može sniziti koncentracije supstrata CYP2C19 u plazmi. Možda će biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
pantoprazol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ pantoprazol (vjerojatno zbog indukcije CYP2C19) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Letermovir može sniziti koncentracije supstrata CYP2C19 u plazmi. Možda će biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
Lijekovi koji potiču budnost		
modafinil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Modafinil može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena lijeka PREVYMIS i modafinila se ne preporučuje.
<p>*Tablica ne uključuje sve moguće interakcije. [†] ↓ = smanjenje, ↑ = povećanje ↔ = nema klinički važne promjene [‡] Jednosmjerno ispitivanje interakcija u kojem se ocjenjivao učinak letermovira na istodobno primijenjen lijek. [§] Ovi su podaci učinak rifampicina na letermovir 24 sata nakon posljednje doze rifampicina. [#] Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku.</p>		

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni letermovira u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka PREVYMIS ne preporučuje se tijekom trudnoće te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se letermovir u majčino mlijeko.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci o primjeni u životinja pokazali su da se letermovir izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti/privremeno prekinuti primjena lijeka PREVYMIS, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nije bilo učinaka na plodnost ženki štakora. Opažena je ireverzibilna toksičnost za testise i štetan utjecaj na plodnost mužjaka štakora, ali ne i mužjaka miševa ili majmuna.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

PREVYMIS može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika tijekom liječenja lijekom PREVYMIS prijavljeni umor i vrtoglavica, koji mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ocjena sigurnosti lijeka PREVYMIS temeljila se na kliničkom ispitivanju faze 3 (P001), provedenom u primatelja HSCT-a koji su primali PREVYMIS ili placebo do 14. tjedna nakon transplantacije, nakon čega je uslijedilo praćenje sigurnosti do 24. tjedna nakon transplantacije (vidjeti dio 5.1).

Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u najmanje 1% ispitanika u skupini liječenoj lijekom PREVYMIS i čija je učestalost bila veća uz PREVYMIS nego uz placebo, bile su mučnina (7,2%), proljev (2,4%) i povraćanje (1,9%).

Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida primjene lijeka PREVYMIS bile su mučnina (1,6%), povraćanje (0,8%) i bol u abdomenu (0,5%).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali PREVYMIS u kliničkim ispitivanjima. Nuspojave u nastavku razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 2: Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka PREVYMIS

Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Manje često	preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Manje često	smanjen apetit
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Manje često	disgeuzija, glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
Manje često	vertoglavica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često	mučnina, proljev, povraćanje
Manje često	bol u abdomenu
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Manje često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Manje često	grčevi u mišićima
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Manje često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Manje često	umor, periferni edem

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem lijekom PREVYMIS u ljudi. Tijekom kliničkih ispitivanja faze 1, 86 zdravih ispitanika primalo je doze lijeka PREVYMIS u rasponu od 720 mg na dan do 1440 mg na dan tijekom najviše 14 dana. Profil nuspojava bio je sličan onome opaženome uz kliničku dozu od 480 mg na dan. Nema specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom PREVYMIS. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Nije poznato mogu li se dijalizom ukloniti značajnije količine lijeka PREVYMIS iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirolici za sustavnu primjenu, antivirolici koji djeluju direktno, ATK oznaka: J05AX18

Mehanizam djelovanja

Letermovir inhibira kompleks terminaze citomegalovirusne DNA (CMV DNA), koji je neophodan za cijepanje i pakiranje DNA virusnog potomstva. Letermovir utječe na stvaranje pravilnih genoma jedinične duljine (engl. *unit-length genomes*) i ometa sazrijevanje viriona.

Antivirusna aktivnost

Medijan vrijednosti EC₅₀ letermovira protiv skupa kliničkih izolata CMV-a u modelu infekcije na staničnoj kulturi iznosio je 2,1 nM (raspon: 0,7 - 6,1 nM, n=74).

Virusna rezistencija

U staničnoj kulturi

Geni CMV-a UL51, UL56 i UL89 kodiraju podjedinice terminaze CMV DNA. U staničnoj su kulturi potvrđeni mutirani oblici CMV-a smanjene osjetljivosti na letermovir. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a kod kojih su mapiranjem utvrđene supstitucije u genima za podjedinice pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) i pUL89 (N320H, D344E) bile su 1,6 do < 10 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; navedene supstitucije vjerojatno nisu klinički značajne. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a koji su u genu za podjedinicu pUL56 imali supstitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S i R369T bile su 10 do 9300 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; neke od tih supstitucija opažene su u bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod kojih je profilaksa bila neuspješna (vidjeti u nastavku).

U kliničkim ispitivanjima

U ispitivanju faze 2b, u kojem se ocjenjivala primjena letermovira u dozama od 60, 120 ili 240 mg na dan ili placebo tijekom do 84 dana u 131 primatelja HSCT-a, provedena je analiza slijeda DNA u izdvojenoj regiji gena UL56 (aminokiseline 231 - 369) na uzorcima prikupljenima u 12 ispitanika liječenih letermovinom u kojih je profilaksa bila neuspješna i čiji su uzorci bili dostupni za analizu. Jedan ispitanik (koji je primao dozu od 60 mg na dan) imao je genotipsku varijantu (GV) koja uzrokuje rezistenciju na letermovir (V236M).

U ispitivanju faze 3 (P001) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena UL56 i UL89 na uzorcima prikupljenima u 40 ispitanika liječenih letermovinom iz populacije bolesnika za koje je postojao potpuni skup podataka za analizu (engl. *full-analysis set*, FAS), a u kojih je profilaksa bila neuspješna i čiji su uzorci bili dostupni za analizu. U dva su ispitanika utvrđene genotipske varijante koje uzrokuju rezistenciju na letermovir, pri čemu je u oba slučaja mapiranje ukazalo na supstitucije u genu za pUL56. Jedan je ispitanik imao supstituciju V236M, dok je drugi imao supstituciju E237G. Još jedan ispitanik, koji je na početku ispitivanja imao mjerljivu razinu CMV DNA (i stoga nije bio uključen u FAS populaciju), imao je supstitucije C325W i R369T u genu za pUL56, koje su utvrđene nakon prekida primjene letermovira.

Križna rezistencija

Nije vjerojatna križna rezistencija s lijekovima koji imaju drugačiji mehanizam djelovanja. Letermovir je potpuno aktivan protiv virusnih populacija sa supstitucijama koje uzrokuju rezistenciju na inhibitore polimeraze CMV DNA (ganciklovir, cidofovir i foskarnet). Panel rekombinantnih sojeva CMV-a sa supstitucijama koje uzrokuju rezistenciju na letermovir bio je potpuno osjetljiv na cidofovir, foskarnet i ganciklovir, uz izuzetak rekombinantnog soja sa supstitucijom E237G u genu za pUL56, koji uzrokuje 2,1 puta manju osjetljivost na ganciklovir u odnosu na divlji tip virusa.

Elektrofiziologija srca

Učinak letermovira u intravenskim dozama do 960 mg na QTc interval ocjenjivao se u randomiziranom, jednodoznom, placebom i aktivnim lijekom (moksifloksacin u peroralnoj dozi od 400 mg) kontroliranom, temeljitom ispitivanju utjecaja na QT interval, ukriženom u 4 razdoblja i provedenom u 38 zdravih ispitanika. Letermovir ne produljuje QTc interval u klinički značajnoj mjeri nakon primjene intravenske doze od 960 mg, kojom se postižu koncentracije u plazmi približno dvostruko veće od onih koje se postižu intravenskom dozom od 480 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli CMV-seropozitivni primatelji [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica
Radi ocjene profilakse letermovinom kao strategije za sprječavanje CMV infekcije ili bolesti, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (P001) u odraslih CMV-seropozitivnih primatelja [R+] alogenog HSCT-a. Ispitanici su bili randomizirani (2:1) za primanje letermovira u dozi od 480 mg jedanput na dan, koja je smanjena na 240 mg pri istodobnoj primjeni s ciklosporinom, ili za primanje placeba. Randomizacija je bila stratificirana prema ispitivačkom mjestu i riziku od reaktivacije CMV-a (visok ili nizak) u trenutku uključivanja u ispitivanje. Liječenje letermovinom započelo je nakon HSCT-a (između 0. i 28. dana nakon transplantacije) i trajalo je do 14. tjedna nakon transplantacije. Letermovir se primjenjivao ili peroralno ili intravenski; doza letermovira bila je ista neovisno u putu primjene. Ispitanike se pratilo 24 tjedna nakon transplantacije kako bi se utvrdila primarna mjera ishoda za djelotvornost, te ih se nastavilo pratiti do 48. tjedna nakon transplantacije.

Ispitanicima se kontrolirala razina CMV DNA svaki tjedan do 14. tjedna nakon transplantacije, a zatim svaka dva tjedna do 24. tjedna nakon transplantacije, uz uvođenje standardne preemtivne terapije protiv CMV-a ako se razina CMV DNA u krvi smatrala klinički značajnom. Ispitanike se nastavilo pratiti do 48. tjedna nakon transplantacije.

Od 565 liječenih ispitanika njih 373 primala su letermovir (uključujući 99 ispitanika koji su primili najmanje jednu intravensku dozu), dok je njih 192 primalo placebo (uključujući 48 ispitanika koji su primili najmanje jednu intravensku dozu). Medijan vremena do početka liječenja letermovinom bio je 9 dana nakon transplantacije. U 37% ispitanika je na početku ispitivanja transplantat bio prihvaćen. Medijan dobi iznosio je 54 godine (raspon: 18 - 78 godina), a 56 (15,0%) ispitanika bilo je u dobi od 65 ili više godina; 58% ispitanika bili su muškarci; 82% ispitanika bili su bijelci, 10% Azijci, 2% crnci ili afričkog podrijetla, dok je njih 7% bilo hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Na početku ispitivanja 50% ispitanika primalo je mijeloablacijsku terapiju, 52% primalo je ciklosporin, a njih 42% primalo je takrolimus. Najčešći primarni razlozi za transplantaciju bili su akutna mijeloična leukemija (38%), mijeloblastični sindrom (15%) i limfom (13%). Dvanaest posto (12%) ispitanika bilo je pozitivno na CMV DNA na početku ispitivanja.

Na početku ispitivanja 31% ispitanika imalo je visok rizik od reaktivacije, koji definira jedan ili više od sljedećih kriterija: davatelj je krvni srodnik (brat ili sestra) s podudarnim humanim leukocitnim antigenima (HLA) koji ima najmanje jednu nepodudarnost (engl. *mismatch*) na jednom od sljedeća tri lokusa gena HLA: HLA-A, -B ili -DR, haploidentičan davatelj; davatelj nije krvni srodnik i ima najmanje jednu nepodudarnost na jednom od sljedeća četiri lokusa gena HLA: HLA-A, -B, -C i -DRB1; kao izvor matičnih stanica korištena je krv iz pupkovine; korišten je transplantat podvrgnut deplekciji T-stanica *ex vivo*; reakcija presatka protiv primatelja (*graft-versus-host disease*, GVHD) 2. ili višeg stupnja, koja zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju P001 – klinički značajna CMV infekcija – definirala se kao razina CMV DNA u krvi koja je zahtijevala primjenu preemtivne terapije (PET) protiv CMV-a ili razvoj bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om. Koristio se pristup "prerani prekid = neuspješno liječenje" (engl. *Non-Completer=Failure*, NC=F), prema kojem se ispitanike koji su se povukli iz ispitivanja prije 24. tjedna nakon transplantacije ili za koje su nedostajali podaci o ishodu u 24. tjednu nakon transplantacije smatralo neuspješno liječenima.

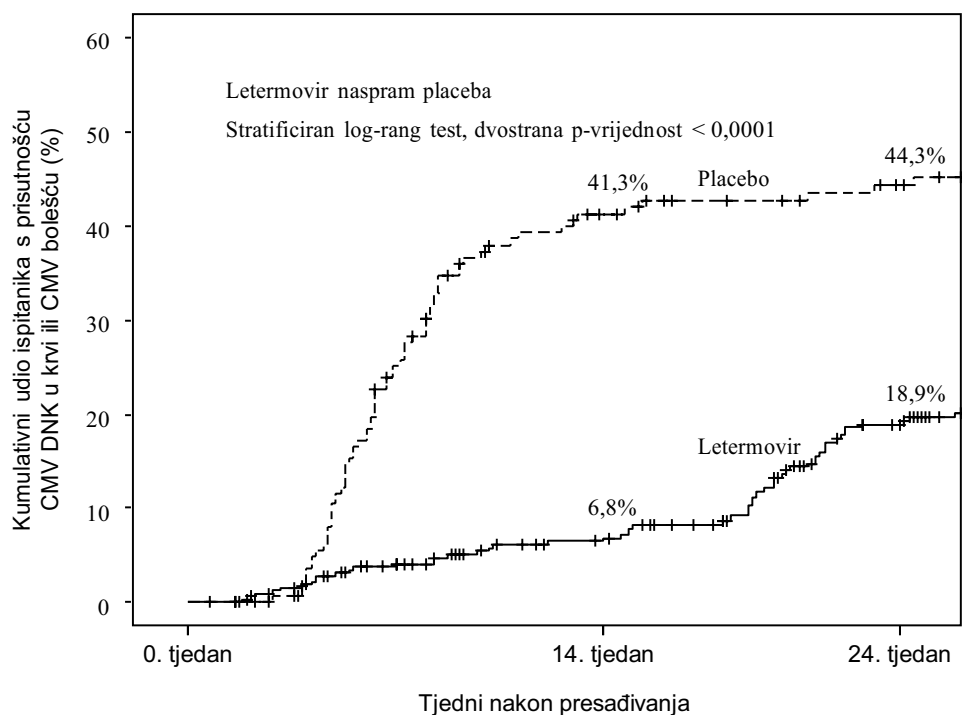
U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo, kako je prikazano u Tablici 3. Procijenjena razlika između liječenja od -23,5% bila je statistički značajna (jednostrana p-vrijednost < 0,0001).

Tablica 3: P001: Rezultati za djelotvornost u primatelja HSCT-a (NC=F pristup, FAS populacija)

Parametar	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Primarna mjera ishoda za djelotvornost (Udio ispitanika u kojih je profilaksa bila neuspješna do 24. tjedna)	122 (37,5)	103 (60,6)
Razlozi za neuspjeh [†]		
Klinički značajna CMV infekcija	57 (17,5)	71 (41,8)
Razina CMV DNA u krvi koja je zahtijevala PET protiv CMV-a	52 (16,0)	68 (40,0)
Bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om	5 (1,5)	3 (1,8)
Povlačenje iz ispitivanja	56 (17,2)	27 (15,9)
Nedostaju podaci o ishodu	9 (2,8)	5 (2,9)
Razlika između liječenja prilagođena za stratum (letermovir - placebo) [§]		
Razlika (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-vrijednost	< 0,0001	
[†] Kategorije neuspjeha međusobno su isključive, a temelje se na hijerarhiji kategorija prema navedenom redoslijedu. [§] 95% CI i p-vrijednosti za razlike između liječenja s obzirom na postotni odgovor izračunate su Mantel-Haenszelovom metodom prilagođenom za stratum, pri čemu je razlika ponderirana prema harmoničnoj srednjoj vrijednosti veličine uzorka po skupini za svaki stratum (visok ili nizak rizik). Za utvrđivanje statističke značajnosti koristila se jednostrana p-vrijednost ≤ 0,0249. FAS = potpuni skup podataka za analizu; FAS populacija uključuje randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka, a ne uključuje ispitanike s mjerljivom razinom CMV DNA na početku ispitivanja. Postupanje s vrijednostima koje nedostaju: pristup "prerani prekid = neuspješno liječenje" (NC=F). Prema NC=F pristupu neuspjeh se definirao kao svi ispitanici s klinički značajnom CMV infekcijom ili oni koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci o ishodu do 24. tjedna nakon transplantacije. N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini. n (%) = broj (postotak) ispitanika u svakoj podskupini. Napomena: Udio ispitanika koji su 1. dana imali mjerljivu razinu CMV DNA i u kojih se do 24. tjedna nakon transplantacije razvila klinički značajna CMV infekcija iznosio je 64,6% (31/48) u skupini liječenoj letermovirom u usporedbi s 90,9% (20/22) u skupini koja je primala placebo. Procijenjena razlika (95% CI za razliku) iznosila je -26,1% (-45,9%, -6,3%), uz nominalnu jednostranu p-vrijednost < 0,0048.		

Faktori povezani s prisutnošću CMV DNA u krvi nakon 14. tjedna nakon transplantacije među ispitanicima liječenima letermovirom uključivali su visok rizik od reaktivacije CMV-a na početku ispitivanja, GVHD, primjenu kortikosteroida i seronegativnost davatelja na CMV.

Slika 1: P001: Kaplan-Meierova krivulja vremena do uvođenja PET-a protiv CMV-a ili razvoja bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om do 24. tjedna nakon transplantacije u primatelja HSCT-a (FAS populacija)

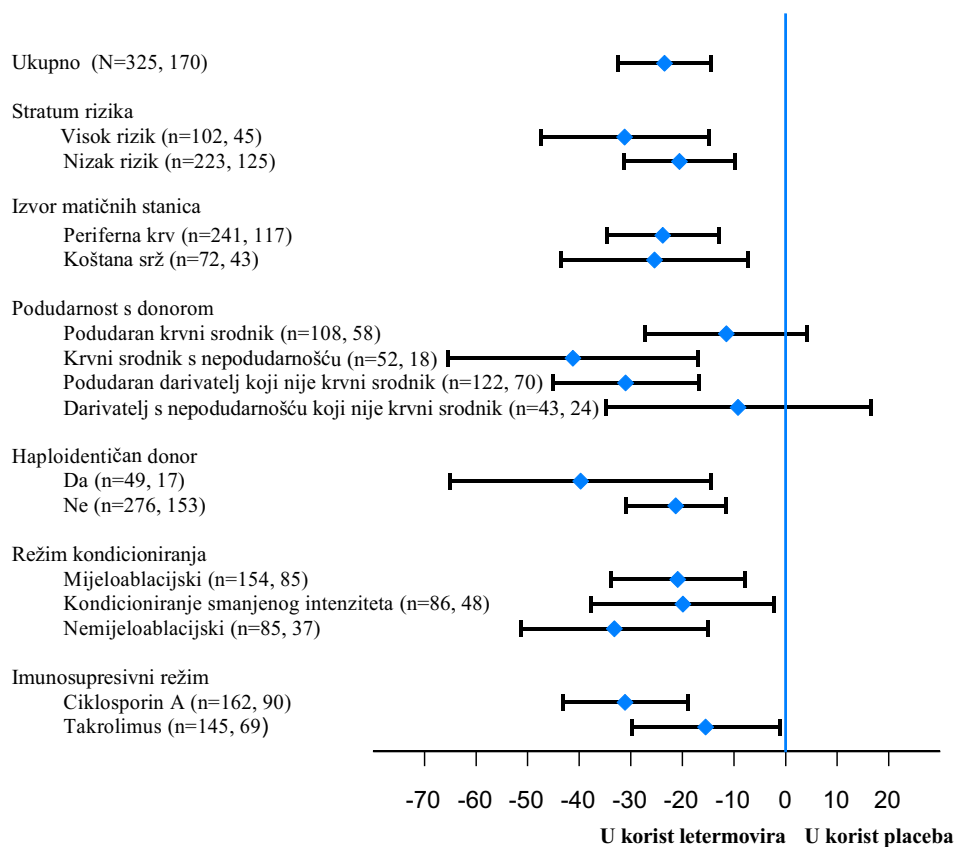


Broj ispitanika pod rizikom			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

Nije bilo razlika u incidenciji ili vremenu do prihvaćenosti presatka između skupine liječene lijekom PREVYMIS i one koja je primala placebo.

Podaci o djelotvornosti dosljedno su govorili u prilog letermoviru u svim podskupinama, uključujući one prema visokom ili niskom riziku od reaktivacije CMV-a, režimima kondicioniranja i istodobnim imunosupresivnim režimima (vidjeti Sliku 2).

Slika 2: P001: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za udio ispitanika kojima je uveden PET protiv CMV-a ili u kojih se razvila bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om do 24. tjedna nakon transplantacije prema odabranim podskupinama (NC=F pristup, FAS populacija)



Razlika letermovir – placebo (%) i 95% CI

NC=F, prerani prekid=neuspješno liječenje. Prema NC=F pristupu, ispitanike koji su prekinuli ispitivanja prije 24. tjedna nakon transplantacije ili za koje su nedostajali podaci o ishodu u 24. tjednu nakon transplantacije smatralo se neuspješno liječenima.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka PREVYMIS u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za profilaksu citomegalovirusne infekcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika letermovira okarakterizirana je nakon peroralne i intravenske primjene zdravim ispitanicima i primateljima HSCT-a. Izloženost letermoviru povećala se više nego proporcionalno dozi i kod peroralne i kod intravenske primjene. Mehanizam je vjerojatno zasićenje/autoinhibicija OATP1B1/3.

U zdravih je ispitanika geometrijska srednja vrijednost AUC-a i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene letermovira u dozi od 480 mg jedanput na dan iznosila 71 500 ng•h/ml odnosno 13 000 ng/ml.

Letermovir je dosegao stanje dinamičke ravnoteže nakon 9 do 10 dana, uz omjer akumulacije od 1,2 za AUC te 1,0 za C_{max} .

AUC letermovira u primatelja HSCT-a procijenjen je u populacijskim farmakokinetičkim analizama na temelju podataka iz ispitivanja faze 3 (vidjeti Tablicu 4). Razlike u izloženosti kod različitih režima liječenja nisu klinički značajne; djelotvornost je bila postojana kroz cijeli raspon razina izloženosti opažen u ispitivanju P001.

Tablica 4: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira u primatelja HSCT-a

Režim liječenja	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
480 mg peroralno, bez ciklosporina	34 400 (16 900; 73 700)
480 mg intravenski, bez ciklosporina	100 000 (65 300; 148 000)
240 mg peroralno, uz ciklosporin	60 800 (28 700; 122 000)
240 mg intravenski, uz ciklosporin	70 300 (46 200; 106 000)
*Populacijska <i>post-hoc</i> predviđanja iz populacijske farmakokinetičke analize, na temelju podataka iz ispitivanja faze 3	

Apsorpcija

Letermovir se brzo apsorbirao, uz medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) od 1,5 do 3,0 sata, nakon čega su koncentracije padale u dvije faze. Procijenjena bioraspoloživost letermovira u primatelja HSCT-a iznosila je približno 35% kada se letermovir primjenjivao peroralno u dozi od 480 mg jedanput na dan bez ciklosporina. Procijenjena interindividualna varijabilnost bioraspoloživosti iznosila je približno 37%.

Učinak ciklosporina

U primatelja HSCT-a istodobna primjena ciklosporina povisila je koncentracije letermovira u plazmi zbog inhibicije OATP1B. Kada se letermovir bolesnicima primjenjivao peroralno u dozi od 240 mg jedanput na dan zajedno s ciklosporinom, procijenjena bioraspoloživost letermovira iznosila je približno 85%.

Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Učinak hrane

Peroralna primjena jedne doze letermovira od 480 mg zajedno sa standardnim visokokaloričnim obrokom s visokim udjelom masnoća u zdravih ispitanika nije utjecala na sveukupnu izloženost (AUC), dok je povećala vršne vrijednosti (C_{max}) letermovira za približno 30%. Letermovir se peroralno može uzimati s hranom ili bez nje, kako se uzimao u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procijenjena srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene u primatelja HSCT-a iznosi 45,5 l.

Letermovir se u velikoj mjeri (98,2%) vezuje za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro*, neovisno o rasponu koncentracije koji se ocjenjivao (3 - 100 mg/l). Pri nižim je koncentracijama opažen određen stupanj zasićenja. Omjer letermovira u krvi i plazmi ocijenjen *in vitro* iznosi 0,56 i neovisan je o rasponu koncentracija (0,1 - 10 mg/l).

U nekliničkim ispitivanjima distribucije letermovir se raspodjeljuje u organe i tkiva, pri čemu su najviše koncentracije zabilježene u probavnom sustavu, žučovodu i jetri, dok su koncentracije u mozgu bile niske.

Biotransformacija

Letermovir se u plazmi u najvećoj mjeri javlja u obliku nepromijenjenog ishodišnog spoja (96,6%). U plazmi nisu pronađeni značajniji metaboliti. Letermovir se djelomično eliminira glukuronidacijom u kojoj posreduje UGT1A1/1A3.

Eliminacija

Kod intravenske primjene letermovira zdravim ispitanicima u dozi od 480 mg., srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka letermovira iznosi približno 12 sati. Glavni putovi eliminacije letermovira su izlučivanje putem žuči i izravna glukuronidacija. U tom procesu sudjeluju prijenosnici za unos tvari u jetru OATP1B1 i OATP1B3, nakon čega slijedi glukuronidacija katalizirana putem UGT1A1/3.

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procijenjen prividni klirens letermovira u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene doze od 480 mg primateljima HSCT-a iznosi 4,84 l/h. Procijenjena interindividualna varijabilnost klirensa iznosi 24,6%.

Izlučivanje

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog letermovira, 93,3% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu. Najveći dio letermovira izlučio se putem žuči u obliku nepromijenjenog ishodišnog spoja, a manji dio (6% doze) kao acil-glukuronidni metabolit u fecesu. Acil-glukuronid je nestabilan u fecesu. Izlučivanje letermovira mokraćom bilo je zanemarivo (< 2% doze).

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

AUC nevezanog letermovira bio je približno 81% veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B [CP-B], rezultat: 7 - 9) te 4 puta veći u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C [CP-C], rezultat: 10 - 15) nego u zdravih ispitanika. Promjene u izloženosti letermoviru u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu klinički značajne.

Izraženo povećanje izloženosti nevezanom letermoviru očekuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uz to imaju i umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

AUC nevezanog letermovira bio je približno 115% veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 31,0 do 56,8 ml/min/1,73 m²) te 81% veći u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) nego u zdravih ispitanika. Promjene u izloženosti letermoviru zbog umjerenog ili teškog oštećenja funkcije bubrega ne smatraju se klinički značajnima. Nije se ispitivala primjena u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

Tjelesna težina

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procjenjuje se da je AUC letermovira 18,7% niži u ispitanika tjelesne težine 80 - 100 kg nego u onih koji teže 67 kg. Ta razlika nije klinički značajna.

Rasa

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procjenjuje se da je AUC letermovira 33,2% viši u Azijaca nego u bijelaca. Ova razlika nije klinički značajna.

Spol

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, nema razlike u farmakokinetici letermovira između žena i muškaraca.

Starije osobe

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, dob ne utječe na farmakokinetiku letermovira. Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Općenita toksičnost

Ireverzibilna toksičnost za testise opažena je samo u štakora pri sistemske izloženosti (AUC) koja je bila ≥ 3 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Tu su toksičnost karakterizirali degeneracija seminifernih tubula te oligospermija i stanični otpad u epididimisima, uz smanjenu težinu testisa i epididimisa. Nije bilo toksičnih učinaka na testise štakora pri razinama izloženosti (AUC) sličnima onima koje se postižu u ljudi nakon primjene preporučene doze za ljude. Toksičnost za testise nije opažena ni u miševa ni u majmuna pri najvišim ispitivanim dozama, kojima su postignute razine izloženosti do 4 odnosno 2 puta veće od onih koje se postižu u ljudi nakon primjene preporučene doze za ljude. Značaj ovoga za ljude nije poznat.

Zna se da hidroksipropilbetadeks može uzrokovati vakuolizaciju bubrega štakora kada se daje intravenski u dozama većima od 50 mg/kg na dan. Vakuolizacija je opažena u bubrezima štakora koji su intravenski primili letermovir u formulaciji s ciklodekstrinskom pomoćnom tvari hidroksipropilbetadeksom u dozi od 1500 mg/kg na dan.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti letermovira.

Mutageneza

Letermovir nije bio genotoksičan u nizu testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test kromosomskih aberacija na stanicama jajnika kineskog hrčka te mikronukleusni test na miševima *in vivo*.

Reprodukcija

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti te ranog embrionalnog razvoja na štakorima nisu primijećeni učinci letermovira na plodnost ženki. U mužjaka štakora opažena je smanjena koncentracija sperme, smanjen motilitet spermija i smanjena plodnost pri sistemske izloženosti približno ≥ 3 puta većoj od AUC-a koji se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze za ljude (vidjeti dio 'Općenita toksičnost').

U majmuna koji su primali letermovir, histopatološka ocjena, mjerenje veličine testisa, analiza hormona u krvi (folikulostimulirajući hormon, inhibin B i testosteron) i ocjena sprema (broj, motilitet i morfologija spermija) nisu pokazali dokaze toksičnosti za testise pri sistemske izloženosti približno 2 puta većoj od AUC-a koji se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze za ljude.

Razvoj

U štakora je toksičnost za majku (uključujući smanjenje prirasta tjelesne težine) primijećena pri dozi od 250 mg/kg na dan (kojom se postiže izloženost približno 11 puta veća od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude); u mladunčadi je opažena smanjena tjelesna težina ploda uz usporeno okoštavanje, blago edematozni plodovi i povećana incidencija skraćenih pupčanih vrpca te varijacija i malformacija kralježaka, rebra i zdjelice. Pri dozi od 50 mg/kg na dan nisu opaženi nikakvi učinci na majku ni razvoj ploda (izloženost približno 2,5 puta veća od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude).

U kunića je toksičnost za majku (uključujući smrt i pobačaje) primijećena pri dozi od 225 mg/kg na dan (izloženost približno 2 puta veća od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude); u mladunčadi je opažena povećana incidencija malformacija i varijacija kralježaka i rebra.

U ispitivanju razvoja prije i nakon okota letermovir se primjenjivao peroralno skotnim ženkama štakora. Nisu opaženi toksični učinci na razvoj pri najvišoj ispitivanoj razini izloženosti (2 puta većoj od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilbetadeks (ciklodekstrin)

natrijev klorid

natrijev hidroksid (E524)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilni lijekovi

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju fizički je inkompatibilan s amiodaronkloridom, amfotericinom B (liposomskim), aztreonamom, cefepimkloridom, ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemkloridom, filgrastimom, gentamicinsulfatom, levofloksacinom, linezolidom, lorazepamom, midazolamkloridom, mofetilmikofenolatkloridom, ondanzetronom i palonozetronom.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Inkompatibilne infuzijske vrećice i infuzijski setovi

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju inkompatibilan je s omekšivačima od dietilheksilftalata (DEHP) i s cijevima za intravensku primjenu koje sadrže poliuretan.

Lijek se ne smije koristiti s drugim infuzijskim vrećicama ni infuzijskim setovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine

Nakon otvaranja: primijeniti odmah.

Čuvanje razrijeđene otopine

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka tijekom 48 sati na temperaturi od 25°C te tijekom 48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika, a ne smiju trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (staklo tipa I) volumena 30 ml s klorobutilnim čepom promjera 20 mm obloženim fluoropolimerom i s aluminijskom *flip-off* kapicom, koja sadrži 12 ml (zelena kapica) ili 24 ml (tamnoplava kapica) otopine.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

PREVYMIS bočice namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Priprema

Upute za pripremu i primjenu jednake su za obje doze.

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti prije intravenske primjene.

Sadržaj bočice treba prije razrjeđivanja pregledati kako bi se utvrdilo je li promijenio boju i sadrži li čestice. PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, bezbojna otopina, a može sadržavati mali broj sitnih prozirnih ili bijelih čestica koje potječu od lijeka. Bočica se ne smije upotrijebiti ako je otopina zamućena, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice osim malog broja sitnih prozirnih ili bijelih čestica.

Nemojte koristiti PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju s vrećicama za infuziju i infuzijskim setovima koji sadrže poliuretan ili omekšivač dietilheksilftalat (DEHP). Materijali koji ne sadrže ftalate također ne sadrže ni DEHP.

Nemojte tresti bočicu s lijekom PREVYMIS.

Dodajte sadržaj jedne jednodozne bočice PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju (od 12 ml [doza od 240 mg] ili 24 ml [doza od 480 mg]) u napunjenu infuzijsku vrećicu volumena 250 ml koja sadrži otopinu za injekciju natrijeva klorida u koncentraciji od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnu otopinu glukoze, a zatim nježnim okretanjem promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti.

Otopina lijeka PREVYMIS je nakon razrjeđivanja bistra te bezbojna do žuta. Nijanse boje unutar tog raspona ne utječu na kvalitetu lijeka. Prije primjene razrijeđenu otopinu treba pregledati vizualno zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje. Bacite razrijeđenu otopinu ako je zamućena, ako je promijenila boju ili sadrži čestice osim malog broja sitnih prozirnih ili bijelih čestica. Ako se sadržaj bočice dodaje u infuzijsku vrećicu sa sredstvom za razrjeđivanje volumena 250 ml, konačna koncentracija letermovira iznositi će 0,9 mg/ml (za dozu od 240 mg) te 1,8 mg/ml (za dozu od 480 mg).

Primjena

Vidjeti dio 4.2.

Razrijeđena otopina lijeka PREVYMIS mora se primijeniti kroz sterilni ugrađeni (*in-line*) polietersulfonski (PES) filtar veličine 0,2 µm ili 0,22 µm.

Kompatibilne intravenske otopine i drugi lijekovi

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju kompatibilan je s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida i 5%-tnom otopinom glukoze.

PREVYMIS se ne smije primjenjivati istodobno kroz istu intravensku liniju (ili kanilu) s drugim lijekovima ni u kombinaciji s drugim sredstvima za razrjeđivanje osim onih navedenih u nastavku.

Popis kompatibilnih lijekova* koji se mogu koristiti kada se PREVYMIS i drugi lijekovi pripremaju s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida

- ampicilinnatrij
- ampicilinnatrij/sulbaktamnatrij
- antitimocitni globulin
- kaspofungin
- daptomicin
- fentanilcitrat
- flukonazol
- humani inzulin
- magnezijev sulfat
- metotreksat
- mikafungin

*Vidjeti informacije o lijeku za potvrdu kompatibilnosti za istodobnu primjenu.

Popis kompatibilnih lijekova* koji se mogu koristiti kada se PREVYMIS i drugi lijekovi pripremaju s 5%-tnom otopinom glukoze

- amfotericin B (lipidni kompleks)[†]
- anidulafungin
- cefazolinnatrij
- ceftarolin
- ceftriaksonnatrij
- doripenem
- famotidin
- folatna kiselina
- ganciklovirnatrij
- hidrokortizonnatrij sukcinat
- morfinsulfat
- norepinefrin bitartarat
- pantoprazolnatrij
- kalijev klorid
- kalijev fosfat
- takrolimus
- telavancin
- tigeciklin

*Vidjeti informacije o lijeku za potvrdu kompatibilnosti za istodobnu primjenu.

[†] Amfotericin B (lipidni kompleks) kompatibilan je s lijekom PREVYMIS. Međutim, amfotericin B (liposomski) nije kompatibilan (vidjeti dio 6.2).

Kompatibilne infuzijske vrećice i infuzijski setovi

PREVYMIS je kompatibilan sa sljedećim infuzijskim vrećicama i infuzijskim setovima. Ne smiju se koristiti nijedna infuzijska vrećica ili infuzijski set koji nisu načinjeni od materijala navedenih u nastavku.

Infuzijske vrećice

polivinilklorid (PVC), etilenvinilacetat (EVA) i poliolefin (polipropilen i polietilen)

Infuzijski setovi

PVC, polietilen (PE), polibutadien (PBD), silikonska guma (SR), kopolimer stiren-butadien (SBC), kopolimer stiren-butadien-stiren (SBS), polistiren (PS)

Omekšivači

tris (2-etilheksil) trimelitat (TOTM), butilbenzilftalat (BBP)

Kateteri

radioneopropusni poliuretan

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. siječnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Radi optimiziranja razine osiguranja sterilnosti (engl. <i>sterility assurance level</i> , SAL) proizvodnog procesa, nositelj odobrenja mora implementirati mjere koje se odnose na razvoj, validaciju i uvođenje završne sterilizacije navedene u Protokolu upravljanja izmjenama nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u	31. ožujka 2025. (3. korak

promet (engl. <i>Post Approval Change Management Protocol</i> , PACMP), koji je dogovoren s CHMP-om.	prema PACMP-u)
--	----------------

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 240 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg letermovira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Tablete treba progutati cijele, s malo vode.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1245/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PREVYMIS 240 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Blister za 240 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 240 mg tablete
letermovir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 480 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 480 mg letermovira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Tablete treba progutati cijele, s malo vode.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1245/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PREVYMIS 480 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Blister za 480 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 480 mg tablete
letermovir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 12 ml sadrži 240 mg letermovira.
Jedan ml sadrži 20 mg letermovira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij i ciklodekstrin.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja, **mora se primijeniti kroz ugrađeni filter**.
Samo za jednokratnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1245/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice za 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

PREVYMIS 240 mg sterilni koncentrat
letermovir
i.v., mora se primijeniti kroz ugrađeni filter.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 24 ml sadrži 480 mg letermovira.
Jedan ml sadrži 20 mg letermovira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij i ciklodekstrin.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja, **mora se primijeniti kroz ugrađeni filter.**
Samo za jednokratnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1245/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice za 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

PREVYMIS 480 mg sterilni koncentrat
letermovir
i.v., mora se primijeniti kroz ugrađeni filter.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete

PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete

letermovir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PREVYMIS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PREVYMIS
3. Kako uzimati PREVYMIS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PREVYMIS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PREVYMIS i za što se koristi

PREVYMIS je antivirusni lijek koji se izdaje na recept i sadrži djelatnu tvar letermovir.

PREVYMIS je lijek za odrasle osobe kojima je nedavno presađena koštana srž. On pomaže spriječiti razvoj bolesti koju uzrokuje citomegalovirus (CMV).

CMV je virus koji mnogi ljudi imaju, a da toga nisu ni svjesni. CMV se obično samo zadržava u tijelu i ne uzrokuje nikakvu štetu. Međutim, ako Vam je imunološki sustav oslabljen nakon presađivanja koštane srži, postoji visok rizik da će CMV uzrokovati bolest.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PREVYMIS

Nemojte uzimati PREVYMIS:

- ako ste alergični na letermovir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova:
 - pimozid – koristi se za liječenje Tourettova sindroma
 - ergot alkaloida (kao što su ergotamin i dihidroergotamin) – koriste se za liječenje migrenskih glavobolja.
- ako uzimate sljedeći biljni lijek:
 - gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

Nemojte uzimati PREVYMIS ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete PREVYMIS.

Ako uzimate PREVYMIS zajedno s ciklosporinom, nemojte uzimati sljedeće lijekove:

- dabigatran – koristi se za liječenje krvnih ugrušaka
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – koriste se za liječenje visokih vrijednosti kolesterola.

Upozorenja i mjere opreza

Ako uzimate i lijek za povišen kolesterol (pogledajte popis lijekova u dijelu „Drugi lijekovi i PREVYMIS“ u nastavku), morate odmah obavijestiti svog liječnika ako osjetite bol u mišićima nepoznatog uzroka, a osobito ako se ne osjećate dobro ili imate vrućicu. Možda će tada biti potrebno promijeniti lijek ili dozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku za drugi lijek koji uzimate.

Možda će biti potrebne dodatne krvne pretrage za praćenje razina sljedećih lijekova:

- ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa
- vorikonazola

Djeca i adolescenti

PREVYMIS nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Naime, PREVYMIS se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i PREVYMIS

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, PREVYMIS može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a i drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji PREVYMIS djeluje. Vaš liječnik ili ljekarnik reći će Vam je li sigurno uzimati PREVYMIS s drugim lijekovima.

Postoje određeni lijekovi koje **ne smijete uzimati** zajedno s lijekom PREVYMIS (pogledajte popis lijekova u dijelu „Nemojte uzimati PREVYMIS:“).

Postoje neki dodatni lijekovi koje **ne smijete uzimati** zajedno s lijekom PREVYMIS i ciklosporinom (pogledajte popis lijekova u dijelu „Ako uzimate PREVYMIS zajedno s ciklosporinom, nemojte uzimati sljedeće lijekove:“).

Isto tako, obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova. Naime, liječnik će možda morati promijeniti te lijekove ili prilagoditi njihovu dozu:

- alfentanil – koristi se za liječenje jake boli
- fentanil – koristi se za liječenje jake boli
- kinidin – koristi se za liječenje poremećaja srčanog ritma
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – koriste se za sprječavanje odbacivanja presatka
- vorikonazol – koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- statine, kao što su atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – koriste se za liječenje visokih vrijednosti kolesterola
- gliburid, repaglinid – koriste se za liječenje visokih vrijednosti šećera u krvi
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – koriste se za liječenje napadaja
- dabigatran, varfarin – koriste se za razrjeđivanje krvi ili krvnih ugrušaka
- midazolam – koristi se kao sredstvo za smirenje (sedativ)
- amiodaron – koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca
- oralni steroidni kontraceptivi – koriste se za kontrolu začeća
- omeprazol, pantoprazol – koriste se za liječenje želučanog vrijeda i drugih želučanih tegoba.
- nafcilin – koristi se za liječenje bakterijskih infekcija
- rifabutin, rifampicin – koriste se za liječenje infekcija uzrokovanih mikobakterijama
- tioridazin – koristi se za liječenje psihijatrijskih poremećaja
- bosentan – koristi se za liječenje povišenog krvnog tlaka u krvnim žilama pluća
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – koriste se za liječenje HIV-a
- modafinil – koristi se za budnost

Možete zamoliti liječnika ili ljekarnika da Vam daju popis lijekova koji bi mogli ući u interakciju s lijekom PREVYMIS.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek. Ne preporučuje se primjena lijeka PREVYMIS u trudnoći.

Naime, PREVYMIS se nije ispitivao tijekom trudnoće, pa nije poznato hoće li naškoditi Vašem djetetu dok ste trudni.

Dojenje

Ako dojite ili planirate dojtiti, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek. Ne preporučuje se primjena lijeka PREVYMIS tijekom dojenja. Naime, nije poznato izlučuje li se PREVYMIS u majčino mlijeko i hoće li se prenijeti na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

PREVYMIS može malo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“ u nastavku). Neki su bolesnici tijekom liječenja lijekom PREVYMIS prijavili vrlo jak umor ili vrtoglavicu. Ako se pojavi bilo koji od tih učinaka, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se ti učinci ne povuku.

PREVYMIS sadrži laktozu

PREVYMIS sadrži laktozu hidrat. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

PREVYMIS sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati PREVYMIS

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza lijeka PREVYMIS je jedna tableta od 480 mg jedanput na dan. Ako uz to uzimate i ciklosporin, liječnik će Vam smanjiti dozu lijeka PREVYMIS na jednu tabletu od 240 mg jedanput na dan.

- Uzmite PREVYMIS svakoga dana u isto vrijeme.
- Možete ga uzeti s hranom ili bez nje.

Kako uzeti lijek

- Tablet u progutajte cijelu, s malo vode. Tablet u nemojte lomiti, drobiti ni žvakati.

Ako uzmete više lijeka PREVYMIS nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka PREVYMIS nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti PREVYMIS

Vrlo je važno da ne propustite ili preskočite dozu lijeka PREVYMIS.

- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte odjednom uzeti dvije doze lijeka PREVYMIS kako biste nadoknadili propuštenu dozu.
- Ako niste sigurni što učiniti, nazovite svog liječnika ili ljekarnika.

Nemojte prestati uzimati PREVYMIS

Nemojte prestati uzimati PREVYMIS bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Nemojte dopustiti da Vam ponestane lijeka PREVYMIS. Tako ćete mu dati najbolju priliku da spriječi razvoj bolesti koju bi CMV mogao uzrokovati nakon presađivanja koštane srži.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev
- mučnina
- povraćanje.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- alergijska reakcija (preosjetljivost) – znakovi mogu uključivati piskanje pri disanju, otežano disanje, osip ili koprivnjaču, svrbež, oticanje
- gubitak teka
- promjene osjeta okusa
- glavobolja
- osjećaj da se sve oko Vas okreće (vrtoglavica)
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga kojima se ocjenjuje funkcija jetre (tj. povišene vrijednosti jetrenih enzima)
- grčevi u mišićima
- visoke vrijednosti kreatinina u krvi (u nalazima krvnih pretraga)
- izražen umor
- oticanje šaka i stopala.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati PREVYMIS**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister kartici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što PREVYMIS sadrži

Djelatna tvar je letermovir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg letermovira ili 480 mg letermovira.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete

Mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), povidon (E1201), koloidni, bezvodni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).

Film ovojnica

Laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (samo za tablete od 480 mg) (E172), karnauba vosak (E903). Pogledajte dio 2. „PREVYMIS sadrži laktozu“ i „PREVYMIS sadrži natrij“.

Kako PREVYMIS izgleda i sadržaj pakiranja

PREVYMIS 240 mg filmom obložena tableta („tableta“) je žuta ovalna tableta s utisnutom oznakom „591“ na jednoj strani i logotipom kompanije na drugoj strani. Tableta je duga 16,5 mm i široka 8,5 mm.

PREVYMIS 480 mg filmom obložena tableta („tableta“) je ružičasta ovalna, bikonveksna tableta s utisnutom oznakom „595“ na jednoj strani i logotipom kompanije na drugoj strani. Tableta je duga 21,2 mm i široka 10,3 mm.

28x1 tableta pakirana je u kutiju koja sadrži poliamidne/aluminijske/PVC – aluminijske perforirane blister kartice s jediničnim dozama (ukupno 28 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Organon Heist by
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

PREVYMIS 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

PREVYMIS 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

letermovir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PREVYMIS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati PREVYMIS
3. Kako ćete primati PREVYMIS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PREVYMIS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PREVYMIS i za što se koristi

PREVYMIS je antivirusni lijek koji se izdaje na recept i sadrži djelatnu tvar letermovir.

PREVYMIS je lijek za odrasle osobe kojima je nedavno presađena koštana srž. On pomaže spriječiti razvoj bolesti koju uzrokuje citomegalovirus (CMV).

CMV je virus koji mnogi ljudi imaju, a da toga nisu ni svjesni. CMV se obično samo zadržava u tijelu i ne uzrokuje nikakvu štetu. Međutim, ako Vam je imunološki sustav oslabljen nakon presađivanja koštane srži, postoji visok rizik da će CMV uzrokovati bolest.

2. Što morate znati prije nego počnete primati PREVYMIS

Ne smijete primiti PREVYMIS:

- ako ste alergični na letermovir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova:
 - pimozid – koristi se za liječenje Tourettova sindroma
 - ergot alkaloida (kao što su ergotamin i dihidroergotamin) – koriste se za liječenje migrenskih glavobolja.
- ako uzimate sljedeći biljni lijek:
 - gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

Ne smijete primiti PREVYMIS ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite PREVYMIS.

Ako primete PREVYMIS zajedno s ciklosporinom, nemojte uzimati sljedeće lijekove:

- dabigatran – koristi se za liječenje krvnih ugrušaka
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – koriste se za liječenje visokih vrijednosti kolesterola.

Upozorenja i mjere opreza

Ako uzimate i lijek za povišen kolesterol (pogledajte popis lijekova u dijelu „Drugi lijekovi i PREVYMIS“ u nastavku), morate odmah obavijestiti svog liječnika ako osjetite bol u mišićima nepoznatog uzroka, a osobito ako se ne osjećate dobro ili imate vrućicu. Možda će tada biti potrebno promijeniti lijek ili dozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku za drugi lijek koji uzimate.

Možda će biti potrebne dodatne krvne pretrage za praćenje razina sljedećih lijekova:

- ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa
- vorikonazola

Djeca i adolescenti

PREVYMIS nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Naime, PREVYMIS se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i PREVYMIS

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, PREVYMIS može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a i drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji PREVYMIS djeluje. Vaš liječnik ili ljekarnik reći će Vam je li sigurno uzimati PREVYMIS s drugim lijekovima.

Postoje određeni lijekovi koje **ne smijete uzimati** zajedno s lijekom PREVYMIS (pogledajte popis lijekova u dijelu „Ne smijete primiti PREVYMIS:“).

Postoje neki dodatni lijekovi koje **ne smijete uzimati** zajedno s lijekom PREVYMIS i ciklosporinom (pogledajte popis lijekova u dijelu „Ako primete PREVYMIS zajedno s ciklosporinom, nemojte uzimati sljedeće lijekove:“).

Isto tako, obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova. Naime, liječnik će možda morati promijeniti te lijekove ili prilagoditi njihovu dozu:

- alfentanil – koristi se za liječenje jake boli
- fentanil – koristi se za liječenje jake boli
- kinidin – koristi se za liječenje poremećaja srčanog ritma
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – koriste se za sprječavanje odbacivanja presatka
- vorikonazol – koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- statine, kao što su atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin koriste se za liječenje visokih vrijednosti kolesterola
- gliburid, repaglinid – koriste se za liječenje visokih vrijednosti šećera u krvi
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – koriste se za liječenje napadaja
- dabigatran, varfarin – koriste se za razrjeđivanje krvi ili krvnih ugrušaka
- midazolam – koristi se kao sredstvo za smirenje (sedativ)
- amiodaron – koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca
- oralni steroidni kontraceptivi – koriste se za kontrolu začeca
- omeprazol, pantoprazol – koriste se za liječenje želučanog vrijeda i drugih želučanih tegoba.
- nafcilin – koristi se za liječenje bakterijskih infekcija
- rifabutin, rifampicin – koriste se za liječenje infekcija uzrokovanih mikobakterijama
- tioridazin – koristi se za liječenje psihijatrijskih poremećaja
- bosentan – koristi se za liječenje povišenog krvnog tlaka u krvnim žilama pluća
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir – koriste se za liječenje HIV-a
- modafinil – koristi se za budnost

Možete zamoliti liječnika ili ljekarnika da Vam daju popis lijekova koji bi mogli ući u interakciju s lijekom PREVYMIS.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek. Ne preporučuje se primjena lijeka PREVYMIS u trudnoći. Naime, PREVYMIS se nije ispitivao tijekom trudnoće, pa nije poznato hoće li naškoditi Vašem djetetu dok ste trudni.

Dojenje

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku prije nego što primite ovaj lijek. Ne preporučuje se primjena lijeka PREVYMIS tijekom dojenja. Naime, nije poznato izlučuje li se PREVYMIS u majčino mlijeko i hoće li se prenijeti na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

PREVYMIS može malo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“ u nastavku). Neki su bolesnici tijekom liječenja lijekom PREVYMIS prijavili vrlo jak umor ili vrtoglavicu. Ako se pojavi bilo koji od tih učinaka, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se ti učinci ne povuku.

PREVYMIS sadrži natrij

PREVYMIS sadrži natrij. Ako ste na dijete s niskim unosom natrija, obratite se svom liječniku prije nego što primite ovaj lijek.

Jedna bočica od 240 mg sadrži 23 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli). To odgovara 1,15% maksimalnog preporučenog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Jedna bočica od 480 mg sadrži 46 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli). To odgovara 2,30% maksimalnog preporučenog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

PREVYMIS sadrži ciklodekstrin

Jedna doza lijeka od 240 mg (bočica od 12 ml) sadrži 1800 mg ciklodekstrina.

Jedna doza lijeka od 480 mg (bočica od 24 ml) sadrži 3600 mg ciklodekstrina.

Ako imate bubrežnu bolest, razgovarajte s liječnikom prije primjene ovog lijeka.

3. Kako ćete primiti PREVYMIS

Preporučena doza lijeka PREVYMIS je 480 mg jedanput na dan. Ako uz to uzimate i ciklosporin, liječnik će Vam smanjiti dozu lijeka PREVYMIS na 240 mg jedanput na dan.

PREVYMIS ćete primiti kao infuziju (drip) u venu, a primjena će trajati približno 1 sat.

PREVYMIS ćete primiti jedanput na dan.

Ako primite više lijeka PREVYMIS nego što ste trebali

Ako mislite da ste primili previše lijeka PREVYMIS, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Ako propustite termin za primjenu lijeka PREVYMIS

Vrlo je važno da ne propustite ili preskočite dozu lijeka PREVYMIS.

- Ako propustite termin za primjenu lijeka PREVYMIS, odmah nazovite svog liječnika i dogovorite novi termin.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev
- mučnina
- povraćanje.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- alergijska reakcija (preosjetljivost) – znakovi mogu uključivati piskanje pri disanju, otežano disanje, osip ili koprivnjaču, svrbež, oticanje
- gubitak teka
- promjene osjeta okusa
- glavobolja
- osjećaj da se sve oko Vas okreće (vrtoglavica)
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga kojima se ocjenjuje funkcija jetre (tj. povišene vrijednosti jetrenih enzima)
- grčevi u mišićima
- visoke vrijednosti kreatinina u krvi (u nalazima krvnih pretraga)
- izražen umor
- oticanje šaka i stopala.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati PREVYMIS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka tijekom 48 sati na temperaturi od 25°C te tijekom 48 sati na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika, a ne smiju trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju mora se baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREVYMIS sadrži

Djelatna tvar je letermovir. Jedna bočica sadrži 240 mg ili 480 mg letermovira. Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg.

Drugi sastojci su: hidroksipropilbetadeks (ciklodekstrin), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije. Pogledajte dio 2. „PREVYMIS sadrži natrij“ i „PREVYMIS sadrži ciklodekstrin“.

Kako PREVYMIS izgleda i sadržaj pakiranja

PREVYMIS 240 mg i 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra i bezbojna tekućina, a može sadržavati mali broj sitnih prozirnih ili bijelih čestica koje potječu od lijeka. Koncentrat za otopinu za infuziju od 240 mg i 480 mg dolazi u prozirnim staklenim bočicama. Svaka je bočica pakirana u kutiju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za primjenu PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju

PREVYMIS bočice s koncentratom za otopinu za infuziju namijenjene su samo za jednokratnu primjenu. Neupotrijebljeni lijek mora se baciti.

Primjena kroz sterilni ugrađeni (*in-line*) polietersulfonski (PES) filtar veličine 0,2 µm ili 0,22 µm

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju može sadržavati mali broj sitnih prozirnih ili bijelih čestica koje potječu od lijeka. Primjena razrijeđene otopine lijeka PREVYMIS uvijek zahtijeva primjenu sterilnog ugrađenog (*in-line*) PES filtra veličine 0,2 µm ili 0,22 µm, neovisno o tome jesu li čestice koje potječu od lijeka vidljive u bočici ili u razrijeđenoj otopini.

Priprema

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti prije intravenske primjene. Upute za pripremu i primjenu jednake su za obje doze.

- Sadržaj bočice treba prije razrijeđivanja pregledati kako bi se utvrdilo je li promijenio boju i sadrži li čestice. PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, bezbojna otopina, a može sadržavati mali broj sitnih prozirnih ili bijelih čestica koje potječu od lijeka.
- Bočica se ne smije upotrijebiti ako je otopina zamućena, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice osim malog broja sitnih prozirnih ili bijelih čestica.
- Nemojte primjenjivati PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju s vrećicama za infuziju i infuzijskim setovima koji sadrže poliuretan ili omekšivač dietilheksilftalat (DEHP). Materijali koji ne sadrže ftalate također ne sadrže ni DEHP.
- Nemojte tresti bočicu s lijekom PREVYMIS.
- Dodajte sadržaj jedne jednodozne bočice (12 ml [doza od 240 mg] ili 24 ml [doza od 480 mg]) PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju u napunjenu infuzijsku vrećicu volumena 250 ml koja sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida ili 5%-tnu otopinu glukoze, a zatim nježnim okretanjem promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti.
- Otopina lijeka PREVYMIS je nakon razrijeđivanja bistra te bezbojna do žuta. Nijanse boje unutar tog raspona ne utječu na kvalitetu lijeka. Prije primjene razrijeđenu otopinu treba pregledati vizualno zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje. Bacite razrijeđenu otopinu ako je zamućena, ako je promijenila boju ili sadrži čestice osim malog broja sitnih prozirnih ili bijelih čestica. Ako se sadržaj bočice dodaje u infuzijsku vrećicu volumena 250 ml sa sredstvom za razrijeđivanje, konačna koncentracija letermovira iznositi će 0,9 mg/ml (za dozu od 240 mg) te 1,8 mg/ml (za dozu od 480 mg).

Primjena

- Razrijeđena otopina lijeka PREVYMIS mora se primijeniti kroz sterilni ugrađeni (*in-line*) PES filter veličine 0,2 µm ili 0,22 µm.
- Ne primjenjujte razrijeđenu otopinu kroz filter koji nije sterilni ugrađeni (*in-line*) PES filter veličine 0,2 µm ili 0,22 µm.
- Primijeniti isključivo intravenskom infuzijom. Ne smije se primijeniti brzom ili bolusnom intravenskom injekcijom.
- Nakon razrijeđivanja primijenite PREVYMIS intravenskom infuzijom putem perifernog ili centralnog venskog katetera tijekom ukupnog razdoblja od približno 60 minuta. Primijenite cijeli sadržaj infuzijske vrećice.

Kompatibilne intravenske otopine i drugi lijekovi

- PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju kompatibilan je s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida i 5%-tnom otopinom glukoze.
- U nastavku su navedeni kompatibilni lijekovi.
- Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.
- PREVYMIS se ne smije primjenjivati istodobno kroz istu intravensku liniju (ili kanilu) s drugim lijekovima ni u kombinaciji s drugim sredstvima za razrijeđivanje osim onih navedenih u nastavku.

Popis kompatibilnih lijekova* koji se mogu koristiti kada se PREVYMIS i drugi lijekovi pripremaju s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida

- ampicilinnatrij
- ampicilinnatrij/sulbaktamnatrij
- antitimocitni globulin
- kaspofungin
- daptomicin
- fentanilcitrat
- flukonazol
- humani inzulin
- magnezijev sulfat
- metotreksat
- mikafungin

*Vidjeti informacije o lijeku za potvrdu kompatibilnosti za istodobnu primjenu.

Popis kompatibilnih lijekova* koji se mogu koristiti kada se PREVYMIS i drugi lijekovi pripremaju s 5%-tnom otopinom glukoze

- amfotericin B (lipidni kompleks)[†]
- anidulafungin
- cefazolinnatrij
- ceftarolin
- ceftriaksonnatrij
- doripenem
- famotidin
- folatna kiselina
- ganciklovirnatrij
- hidrokortizonnatrij sukcinat
- morfinsulfat
- norepinefrin bitartarat
- pantoprazolnatrij
- kalijev klorid
- kalijev fosfat
- takrolimus
- telavancin
- tigeciklin

*Vidjeti informacije o lijeku za potvrdu kompatibilnosti za istodobnu primjenu.

[†] Amfotericin B (lipidni kompleks) kompatibilan je s lijekom PREVYMIS. Međutim, amfotericin B (liposomski) nije kompatibilan (vidjeti dio 6.2).

Kompatibilne infuzijske vrećice i infuzijski setovi

PREVYMIS je kompatibilan sa sljedećim infuzijskim vrećicama i infuzijskim setovima. Ne smiju se koristiti nijedna infuzijska vrećica ili infuzijski set koji nisu načinjeni od materijala navedenih u nastavku.

Infuzijske vrećice

polivinilklorid (PVC), etilenvinilacetat (EVA) i poliolefin (polipropilen i polietilen)

Infuzijski setovi

PVC, polietilen (PE), polibutadien (PBD), silikonska guma (SR), kopolimer stiren-butadien (SBC), kopolimer stiren-butadien-stiren (SBS), polistiren (PS)

Omekšivači

tris (2-etilheksil) trimelitat (TOTM), butilbenzilftalat (BBP)

Kateteri

radionepropusni poliuretan

Inkompatibilni lijekovi

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju fizički je inkompatibilan s amiodaronkloridom, amfotericinom B (liposomskim), aztreonamom, cefepimkloridom, ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemkloridom, filgrastimom, gentamicinsulfatom, levofloksacinom, linezolidom, lorazepamom, midazolamkloridom, mofetilmikofenolat kloridom, ondanzetronom i palonozetronom.

Inkompatibilne infuzijske vrećice i infuzijski setovi

PREVYMIS je inkompatibilan s omekšivačima od dietilheksilftalata (DEHP) i s cijevima za intravensku primjenu koje sadrže poliuretan.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.