

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

PREVYMIS 240 mg filmuhúðaðar töflur

PREVYMIS 480 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

PREVYMIS 240 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 480 mg letermovir.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 240 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg laktósa (sem einhýdrat).

Hver 480 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 6,4 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

PREVYMIS 240 mg filmuhúðaðar töflur

Gul sporöskjulaga tafla 16,5 mm x 8,5 mm að stærð með „591“ á annarri hliðinni og kennimerki fyrirtækisins á hinn hliðinni.

PREVYMIS 480 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik sporöskjulaga, tvíkúpt tafla 21,2 mm x 10,3 mm að stærð með „595“ á annarri hliðinni og kennimerki fyrirtækisins á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

PREVYMIS er ætlað til að fyrirbyggja endurvirkjun cytomegaloveiru (CMV) og sjúkdóm hjá CMV sermisjákvæðum [R+] fullorðnum sem hafa fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun veirulyfja.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphaf meðferðar með PREVYMIS á að vera í höndum lækni með reynslu í meðferð sjúklinga sem hafa gengist undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Skammtar

PREVYMIS er einnig fáanlegt sem innrennslisþykkni, lausn (240 mg og 480 mg).

PREVYMIS töflur og innrennslisþykkni, lausn má nota jöfnum höndum samkvæmt ákvörðun læknisins og ekki þarf að aðlaga skammta.

Ráðlagður skammtur af PREVYMIS er ein 480 mg tafla á dag.

Notkun PREVYMIS á að hefja eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Notkun PREVYMIS má hefja ígræðsludaginn og ekki síðar en 28 dögum eftir ígræðslu. Notkun PREVYMIS má hefja fyrir eða eftir ígræðslu. Fyrirbyggjandi meðferð með PREVYMIS skal haldið áfram í 100 daga eftir ígræðslu.

Öryggi og verkun letermovirs við notkun lengur en í 100 daga hefur ekki verið metið í klínískum rannsóknum. Langvarandi fyrirbyggjandi meðferð með letermovir, lengur en í 100 daga eftir ígræðslu, getur verið gagnleg sjúklingum sem eru í mikilli hættu á síðbúinni endurvirkjun cytomegaloveiru (sjá kafla 5.1). Fyrirbyggjandi notkun letermovirs lengur en í 100 daga krefst vandlegs mats á ávinningi og áhættu.

#### *Aðlögun skammta*

Ef PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini á að minnka skammt PREVYMIS í 240 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.5 og 5.2).

- Ef gjöf ciclosporins er hafin eftir að byrjað er að nota PREVYMIS á að minnka næsta skammt af PREVYMIS í 240 mg einu sinni á dag.
- Ef notkun ciclosporins er hætt eftir að byrjað er að nota PREVYMIS á að auka næsta skammt af PREVYMIS í 480 mg einu sinni á dag.
- Ef tímabundið hlé er gert á notkun ciclosporins vegna mikillar þéttni ciclosporins þarf ekki að aðlaga skammta PREVYMIS.

#### *Skammtur sem gleymist*

Sjúklinga á að upplýsa um að ef skammtur af PREVYMIS gleymist á að taka hann strax og munað er eftir því. Ef ekki er munað eftir því fyrr en komið er að næsta skammti á að sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram samkvæmt venjulegri áætlun. Sjúklingar eiga ekki að tvöfalda næsta skammt eða taka meira en hefur verið ávísað.

#### Sérstakir hópar

##### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta PREVYMIS út frá aldri (sjá kafla 5.1 og 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta PREVYMIS hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Notkun PREVYMIS er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrar- og nýrnastarfsemi*

Notkun PREVYMIS er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru bæði með meðalskerta lifrarstarfsemi og meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er mælt með að aðlaga skammta PREVYMIS hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja skammta hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi með eða án himnuskilunar. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun PREVYMIS hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töfluna á að gleypa heila og hana má taka með eða án matar. Ekki má skipta töflunni, mylja hana eða tyggja.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Gjöf samhliða pimizidi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Gjöf samhliða ergotalkalóíðum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Gjöf samhliða jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

Þegar letermovir er notað með ciclosporini:

Ekki á að nota dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin eða pitavastatin samhliða (sjá kafla 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Eftirfylgni með CMV DNA

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun letermovirs hjá sjúklingum með neikvætt CMV DNA próf áður en fyrirbyggjandi meðferð var hafin. Fylgst var með CMV DNA vikulega fram að viku 14 eftir ígræðslu og eftir það á tveggja vikna fresti fram að viku 24. Ef fram kom CMV DNA í blóði eða sjúkdómur sem var klínískt marktækur var fyrirbyggjandi notkun letermovirs hætt og hefðbundin hindrandi meðferð við sjúkdómnum (pre-emptive therapy (PET)) eða önnur meðferð hafin. Hjá sjúklingum þar sem fyrirbyggjandi meðferð með letermoviri var hafin og síðar kom í ljós að CMV DNA próf við upphaf reyndist vera jákvætt mátti halda fyrirbyggjandi meðferð áfram ef skilmerkjum PET hafði ekki verið náð (sjá kafla 5.1).

#### Hætta á aukaverkunum eða minnkuðum áhrifum vegna lyfjamilliverkana

Samhliðanotkun PREVYMIS og ákveðinna lyfja getur valdið þekktum eða hugsanlega verulegum lyfjamilliverkunum og nokkrar þeirra geta valdið:

- hugsanlega klínískt mikilvægum aukaverkunum vegna aukinnar útsetningar samhliða notaðra lyfja eða letermovirs.
- verulega minnkaðri plasmabéttni samhliða lyfja, sem getur dregið úr verkun þeirra lyfja.

Sjá töflu 1 varðandi aðgerðir til að koma í veg fyrir eða bregðast við þessum þekktu eða hugsanlega mikilvægu lyfjamilliverkunum m.a. leiðbeiningar um skömmtun (sjá kafla 4.3 og 4.5).

#### Lyfjamilliverkanir

PREVYMIS á að nota með varúð með lyfjum sem eru CYP3A hvarfefni með þröngt meðferðarbil (t.d. alfentanil, fentanyl og quinidin) þar sem samhliða gjöf getur aukið plasmabéttni CYP3A hvarfefna. Náíð eftirlit og/eða skammtaaðlögun CYP3A hvarfefna sem notuð eru samhliða er ráðlagt (sjá kafla 4.5).

Yfirleitt er ráðlagt að auka eftirlit með ciclosporini, tacrolimusi, sirolimusi á fyrstu 2 vikunum frá því að meðferð með letermoviri er hafin og henni hætt (sjá kafla 4.5), sem og eftir að breytt er um íkomuleið við gjöf letermovirs.

Letermovir er meðalöflugur virkir ensíma og ferja. Virkjun getur dregið úr plasmabéttni nokkurra umbrotinna og ferjaðra lyfja (sjá kafla 4.5). Því er eftirlit með þéttni voriconazols ráðlagt. Forðast á notkun dabigatrans samhliða vegna hættu á skertri verkun dabigatrans.

Letermovir getur aukið plasmabéttni lyfja sem flutt eru með OATP1B1/3 svo sem mörg statínlyf (sjá kafla 4.5 og töflu 1).

#### Hjálparefni

PREVYMIS inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

##### Almennar upplýsingar um mun á útsetningu mismunandi meðferðaráætlana letermovirs

-Áætluð plasmaútsetning fyrir letermoviri er mismunandi eftir þeirri skammtaáætlun sem er notuð (sjá töflu í kafla 5.2). Þess vegna munu klínísk áhrif lyfjamilliverkana fyrir letermovir vera háð meðferðaráætlun letermovirs og hvort letermovir er gefið samhliða ciclosporini eða ekki.

-Samsetning ciclosporins og letermovirs getur leitt til meira áberandi eða viðbótaráhrifa við samhliða lyfjagjöf, samanborið við letermovir eingöngu (sjá töflu 1).

##### Áhrif annarra lyfja á letermovir

Brotthvarfsleiðir letermovirs *in vivo* eru útskilnaður með galli og glucurontenging. Mikilvægi þessara leiða er ekki þekkt. Báðar brotthvarfsleiðir fela í sér virka upptöku í lifrarfrumum með þátttöku lifrarupptökupróteinanna OATP1B1/3. Eftir upptöku er glucurontenging letermovirs með þátttöku UGT1A1 og 3. Letermovir virðist einnig verða fyrir útflæði í lifur og þörmum fyrir tilstilli P-gp og BCRP (sjá kafla 5.2).

##### Virkjar umbrotsensíma eða ferja

Gjöf PREVYMIS (með eða án ciclosporins) samhliða öflugum og meðalöflugum virkjum ferja (t.d. P-gp) og/eða ensíma (t.d. UGT) er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að útsetning fyrir letermoviri verði undir meðferðargildum (sjá töflu 1).

-Dæmi um öfluga virkja eru m.a. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), rifabutin og phenobarbital.

-Dæmi um meðalöfluga virkja eru m.a. thioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz og etravirin.

Gjöf rifampicins samhliða leiddi í upphafi til aukningar á plasmabéttni letermovirs (vegna OATP1B1/3 og/eða P-gp hömlunar) sem ekki skiptir máli klínískt og í kjölfarið lækkunar á plasmabéttni letermovirs sem skiptir máli klínískt (vegna virkjunar á P-gp/UGT) við áframhaldandi samhliðagjöf rifampicins (sjá töflu 1).

##### Viðbótaráhrif annarra lyfja á letermovir sem skipta máli við notkun samhliða ciclosporini

###### *OATP1B1 eða 3 hemlar*

Samhliða gjöf PREVYMIS og lyfja sem eru hemlar OATP1B1/3 flutningspróteina getur aukið plasmabéttni letermovirs. Ef PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini (öflugur OATP1B1/3 hemill) er ráðlagður skammtur af PREVYMIS 240 mg einu sinni á dag (sjá töflu 1 og kafla 4.2 og 5.2).

Ráðlagt er að gæta varúðar ef öðrum OATP1B1/3 hemlum er bætt við letermovir samhliða ciclosporini.

-Dæmi um OATP1B1 hemla eru m.a. gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin og nokkrir próteasahemlar (atazanavir, simeprevir).

###### *P-gp/BCRP hemlar*

*In vitro* niðurstöður gefa til kynna að letermovir sé P-gp/BCRP hvarfefni. Breytingar á plasmabéttni letermovirs vegna P-gp/BCRP hömlunar fyrir tilstilli itraconazols skiptu ekki máli klínískt.

##### Áhrif letermovirs á önnur lyf

###### *Lyf þar sem brotthvarf verður aðallega með umbroti eða vegna virks flutnings*

Letermovir er almennur virkir á ensím og ferjur *in vivo*. Gera má ráð fyrir virkjun nema ef hömlun verður einnig á sérstök ensím eða ferjur (sjá hér á eftir). Þess vegna getur letermovir hugsanlega dregið úr útsetningu í plasma og mögulega minnkað verkun lyfja sem gefin eru samhliða og brotthvarf þeirra er aðallega með umbroti eða virkum flutningi.

Umfang virkjunar er háð íkomuleið letermovirs og hvort ciclosporin sé notað samhliða. Búast má við fullum virkjunaráhrifum eftir 10-14 sólarhringa meðferð með letermoviri. Tími til að ná jafnvægi fyrir viðkomandi lyf hefur einnig áhrif á tímum sem þarf til að ná fullum áhrifum á þéttni í plasma.

*In vitro* er letermovir hemill CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 og OAT3 við þéttni sem er sambærileg *in vivo*. Til eru *in vivo* rannsóknir þar sem hrein áhrif á CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 til viðbótar við CYP2C19 hafa verið rannsökuð. Hrein áhrif *in vivo* á önnur ensím og ferjur sem talin hafa verið upp eru ekki þekkt. Ítarlegur upplýsingar koma fram hér á eftir. Ekki er vitað hvort letermovir hafi áhrif á útsetningu fyrir piperacillini/tazobactam, amphotericini B og micafungini. Hugsanlegar milliverkanir milli letermovir og þessara lyfja hafa ekki verið rannsakaðar. Fræðilega séð er hættu á minnkaðri útsetningu vegna örvunar en umfang og klínísk þýðing er ekki þekkt sem stendur.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A*

Letermovir er meðalöflugur CYP3A hemill *in vivo*. Samhliða gjöf PREVYMIS og midazolams (hvarfefni CYP3A) til inntöku eykur þéttni midazolams í plasma 2-3-falt. Samhliða gjöf PREVYMIS getur haft í för með sér klínískt marktæka aukningu á plasmabéttni CYP3A hvarfefna sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

-Dæmi um þannig lyf eru m.a. ákveðin ónæmisbælandi lyf (t.d. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA redúktasahemlar og amiodaron (sjá töflu 1). Ekki má nota pimozid og ergotalkalóíða (sjá kafla 4.3).

Umfang CYP3A hömlunar er háð íkomuleið letermovirs og hvort ciclosporin sé notað samhliða. Vegna tímaháðrar hömlunar og samtímis virkjunar getur verið að hrein áhrif ensímhömlunar náist ekki fyrir en eftir 10-14 sólarhringa. Tími til að ná jafnvægi fyrir viðkomandi lyf hefur einnig áhrif á tímum sem þarf til að ná fullum áhrifum á þéttni í plasma. Þegar meðferð er lokið líða 10-14 dagar þar til hömlunaráhrifin hverfa. Ef eftirlit er viðhaft er það ráðlagt fyrstu 2 vikurnar eftir að meðferð með letermovir er hafin og henni hætt (sjá kafla 4.4), sem og eftir að íkomuleið letermovirs hefur verið breytt.

#### *Lyf flutt af OATP1B1/3*

Letermovir er hemill OATP1B1/3 ferja. Gjöf PREVYMIS getur haft í för með sér klínískt marktæka aukningu á plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og eru hvarfefni OATP1B1/3.

-Dæmi um þannig lyf eru m.a. HMG-CoA redúktasahemlar, fexofenadin, repaglinid og glyburid (sjá töflu 1). Þegar bornar eru saman meðferðaráætlanir fyrir letermovir án ciclosporins eru áhrifin greinilegri eftir gjöf í bláæð en eftir inntöku letermovirs.

Umfang OATP1B1/3 hömlunar á lyf sem gefin eru samhliða er líklega meira þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini (öflugur OATP1B1/3 hemill). Þetta þarf að hafa í huga þegar meðferðaráætlun letermovirs er breytt meðan á meðferð með OATP1B1/3 hvarfefni stendur.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og/eða CYP2C19*

Gjöf PREVYMIS samhliða voriconazoli (CYP2C19 hvarfefni) dregur marktækt úr plasmabéttni voriconazols, sem bendir til að letermovir sé CYP2C19 virkir. Líklega er CYP2C9 einnig virkjað. Letermovir getur dregið úr útsetningu fyrir CYP2C9 og/eða CYP2C19 hvarfefnum sem hugsanlega leiðir til þéttni undir meðferðargildum.

-Dæmi um slík lyf eru m.a. warfarin, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (sjá töflu 1).

Búist er við að áhrifin verði ógreinilegri fyrir letermovir til inntöku án ciclosporins en fyrir letermovir gefið í bláæð með eða án ciclosporins eða letermovir til inntöku með ciclosporini. Þetta þarf að hafa í huga þegar meðferðaráætlun letermovirs er breytt meðan á meðferð með CYP2C9 eða CYP2C19 hvarfefnum stendur. Sjá einnig almennar upplýsingar um virkjun hér á undan varðandi tímarás milliverkunarinnar.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8*

Letermovir hamlar CYP2C8 *in vitro* en gæti einnig virkjað CYP2C8, sé litið til virkjunargetu. Hrein áhrif *in vivo* eru óþekkt.

-Dæmi um lyf þar sem brotthvarf verður aðallega fyrir tilstilli CYP2C8 er repaglinid (sjá töflu 1). Samhliðanotkun repaglinids og letermovirs með eða án ciclosporins er ekki ráðlögð.

#### *Lyf sem eru flutt með P-gp í þörmum*

Letermovir er P-gp virkir í þörmum. Gjöf PREVYMIS getur leitt til klínískt mikilvægrar lækkunar á plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og sem eru að miklu leyti flutt með P-gp í þörmum eins og dabigatran og sofosbuvir.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6, UGT1A1 eða eru flutt með BCRP eða OATP2B1*

Letermovir er hefðbundinn virkir *in vivo* en hefur einnig sést hamla CYP2B6, UGT1A1, BCRP og OATP2B1 *in vitro*. Hrein áhrif *in vivo* eru ekki þekkt. Þess vegna getur plasmabéttni lyfja, sem eru hvarfefni þessara ensíma eða ferja, aukist eða minnkað við samhliða gjöf letermovirs. Viðbótareftirlit getur verið ráðlagt; sjá samantekt á eiginleikum þessara lyfja.

- Dæmi um lyf sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2B6 er m.a. bupropion.
- Dæmi um lyf sem eru umbrotin fyrir tilstilli UGT1A1 eru raltegravir og dolutegravir.
- Dæmi um lyf sem eru flutt með BCRP eru m.a. rosuvastatin og sulfasalazin.
- Dæmi um lyf sem eru flutt með OATP2B1 er celiprolol.

#### *Lyf sem eru flutt með OAT3 ferju í nýrum*

*In vitro* upplýsingar benda til að letermovir sé OAT3 hemill, þess vegna getur letermovir verið OAT3 hemill *in vivo*. Plasmabéttni lyfja sem eru flutt með OAT3 getur aukist.

-Dæmi um lyf sem eru flutt með OAT3 eru m.a. ciprofloxacin, tenofovir, imipenem og cilastin.

#### Almennar upplýsingar

Ef skammtar lyfja sem gefin eru samhliða eru aðlagðir vegna meðferðar með PREVYMIS á að endurstilla skammta þegar meðferð með PREVYMIS er lokið. Skammtaaðlögun gæti einnig verið nauðsynleg þegar skipt er um íkomuleið eða ónæmisbælandi lyf.

Í töflu 1 eru taldar upp staðfestar eða hugsanlega klínískt marktækar lyfjamilliverkanir. Þær lyfjamilliverkanir sem lýst er byggjast á rannsóknnum með PREVYMIS eða eru milliverkanir sem gert er ráð fyrir að geti orðið með PREVYMIS (sjá kafla 4.3, 4.4, 5.1 og 5.2).

**Tafla 1: Milliverkanir og skammtaleiðbeiningar með öðrum lyfjum. Athugið að taflan er ekki tæmandi en gefur dæmi um klínískt mikilvægar milliverkanir. Sjá einnig almennan texta um lyfjamilliverkanir hér á undan.**

Nema annað sé tekið fram hafa rannsóknir á milliverkunum verið gerðar með letermovir til inntöku og án ciclosporins. Vakin er athygli á því að hugsanlegar milliverkanir og klínískar afleiðingar geta verið mismunandi eftir því hvort letermovir er gefið til inntöku eða í bláæð og hvort ciclosporin er notað samhliða. Þegar íkomuleið er breytt eða ef skipt er um ónæmisbælandi lyf skal endurskoða ráðleggingar varðandi samhliða gjöf.

Lyf sem gefin eru samhliða	Áhrif á þéttni <sup>†</sup> Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)	Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS
<b>Sýklalyf</b>		
nafcillin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Nafcillin getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða nafcillini er ekki ráðlögð.
<b>Sveppalyf</b>		
fluconazol (400 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg stakur skammtur)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Milliverkun við jafnvægi (steady state) ekki rannsakað. Áætlað; ↔ fluconazol ↔ letermovir	Ekki þarf að aðlaga skammta.
itraconazol (200 mg einu sinni á dag til inntöku) /letermovir (480 mg einu sinni á dag til inntöku)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
posaconazol <sup>‡</sup> (300 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
voriconazol <sup>‡</sup> (200 mg tvisvar á dag)/ letermovir (480 mg daglega)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19 virkjun)	Ef samhliða gjöf er nauðsynleg, er eftirlit með þéttni voriconazols ráðlagt fyrstu 2 vikurnar eftir að gjöf letermovirs er hafin eða henni hætt, sem og eftir breytingu á íkomuleið letermovirs eða ónæmisbælandi lyfs.
<b>Lyf gegn mycobakteríum</b>		
rifabutin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Rifabutin getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða rifabutini er ekki ráðlögð.



<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni<sup>†</sup> Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
<b>rifampicin</b>		
(600 mg stakur skammtur til inntöku/ letermovir (480 mg stakur skammtur til inntöku)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (OATP1B1/3 og/eða P-gp hömlun)	Endurteknir skammtar af rifampicini draga úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða rifampicini er ekki ráðlögð.
(600 mg stakur skammtur í bláæð/ letermovir (480 mg stakur skammtur til inntöku)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (OATP1B1/3 og/eða P-gp hömlun)	
(600 mg einu sinni á dag til inntöku/ letermovir (480 mg einu sinni á dag til inntöku)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Summa OATP1B1/3 og/eða P-gp hömlunar og P-gp/UGT virkjunar)	
(600 mg einu sinni á dag til inntöku (24 klst. eftir rifampicin) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg einu sinni á dag til inntöku)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (P-gp/UGT virkjun)	
<b>Geðrofslyf</b>		
thioridazin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Thioridazin getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða thioridazini er ekki ráðlögð.
<b>Endópelínblökkar</b>		
bosentan	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Bosentan getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða bosentani er ekki ráðlögð.
<b>Veirulyf</b>		
acyclovir <sup>†</sup> (400 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↔ acyclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
valacyclovir	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↔ valacyclovir	Ekki þarf að aðlaga skammta.

<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni<sup>†</sup> Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
<b>Jurtalyf</b>		
Jóhannesarjurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Jóhannesarjurt getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Frábending er fyrir gjöf PREVYMIS samhliða jóhannesarjurt.
<b>Lyf við HIV sýkingu</b>		
efavirenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir (P-gp/UGT virkjun)  ↑ eða ↓ efavirenz (CYP2B6 hömlun eða virkjun)	Efavirenz getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða efavirenz er ekki ráðlögð.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Þessi veirulyf geta dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða þessum veirulyfjum er ekki ráðlögð.
<b>HMG-CoA redúktasahemlar</b>		
atorvastatin <sup>‡</sup> (20 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A, OATP1B1/3 hömlun)	Viðhafa á náíð eftirlit m.t.t. aukaverkana af völdum statína eins og vöðvakvilla. Skammtur atorvastatins á ekki að fara yfir 20 mg á dag þegar það er gefið samhliða PREVYMIS <sup>#</sup> .  Þótt það hafi ekki verið rannsakað er gert ráð fyrir að aukning á plasmabéttni atorvastatins sé meiri þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini en með PREVYMIS eingöngu. Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini á ekki að nota atorvastatin.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ HMG-CoA redúktasahemlar  (CYP3A, OATP1B1/3 hömlun)	Letermovir getur aukið þéttni þessara statína í plasma verulega. Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með PREVYMIS eingöngu.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini á ekki að nota þessi statín.

Lyf sem gefin eru samhliða	Áhrif á þéttni <sup>†</sup> Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)	Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS
fluvastatin, pravastatin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ HMG-CoA redúktasahemlar  (OATP1B1/3 og/eða BCRP hömlun)	<p>Letermovir getur aukið þéttni statína í plasma.</p> <p>Þegar PREVYMIS er gefið samhliða þessum statínum getur skammtaminnkun verið nauðsynleg<sup>#</sup>. Hafa á náið eftirlit með aukaverkunum af völdum statína eins og vöðvakvilla.</p> <p>Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini, er notkun pravastatins ekki ráðlögð en við samhliða gjöf með fluvastatini getur minnkun skammta verið nauðsynleg<sup>#</sup>. Hafa á náið eftirlit með aukaverkunum af völdum statína eins og vöðvakvilla.</p>
<b>Ónæmisbælandi lyf</b>		
ciclosporin (50 mg stakur skammtur)/ letermovir (240 mg daglega)	↑ ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A hömlun)	Ef PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini skal minnka skammt PREVYMIS í 240 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 5.1).
ciclosporin (200 mg stakur skammtur)/ letermovir (240 mg daglega)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3 hömlun)	Fylgjast á með þéttni ciclosporins í heilblóði, með tíðum og reglubundnum hætti, meðan á meðferð stendur, þegar íkomuleið PREVYMIS er breytt og þegar gjöf PREVYMIS er hætt og aðlaga skammt ciclosporins í samræmi við það <sup>#</sup> .
mycophenolat mofetil (1 g stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↔ mycophenolic sýra AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Ekki þarf að aðlaga skammta.

<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni<sup>†</sup> Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (CYP3A hömlun)  Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↔ letermovir	Fylgjast á með þéttni sirolimus í heilblóði, með tíðum og reglubundnum hætti, meðan á meðferð stendur, þegar íkomuleið PREVYMIS er breytt og þegar meðferð með PREVYMIS er hætt og aðlaga skammt sirolimus í samræmi við það <sup>#</sup> . Mælt er með tíðu og reglulegu eftirliti með þéttni sirolimus þegar samhliða gjöf ciclosporins með PREVYMIS er hafin eða henni hætt.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini, sjá einnig samantekt á eiginleikum sirolimus varðandi sérstakar skammtaleiðbeiningar fyrir notkun sirolimus ásamt ciclosporini.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini getur umfang þéttniaukningar sirolimus verið meiri en við gjöf samhliða PREVYMIS einu og sér.
tacrolimus (5 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A hömlun)	Hafa á eftirlit með þéttni tacrolimus í heilblóði, með tíðum og reglubundnum hætti, meðan á meðferð stendur, þegar íkomuleið PREVYMIS er breytt og þegar gjöf PREVYMIS er hætt og aðlaga skammt tacrolimus í samræmi við það <sup>#</sup> .
tacrolimus (5 mg stakur skammtur)/ letermovir (80 mg tvisvar á dag)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1)	
<b>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</b>		
etinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) stakur skammtur/ letermovir (480 mg daglega)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)  ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Önnur getnaðarvarnarhormón til inntöku með altæka verkun	Hætta á ↓ getnaðarvarnarhormón	Letermovir getur minnkað plasmáþéttni annarra getnaðarvarnarhormóna til inntöku og þannig haft áhrif á verkun þeirra. Til að tryggja fullnægjandi getnaðarvörn með getnaðarvarnarlyfjum til inntöku, ætti að velja lyf sem innihalda EE og LNG.

Lyf sem gefin eru samhliða	Áhrif á þéttni <sup>†</sup> Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)	Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS
<b>Sykursýkislyf</b>		
repaglinid	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ eða ↓ repaglinid  (CYP2C8 virkjun, CYP2C8 og OATP1B hömlun)	Letermovir getur aukið eða minnkað plasmáþéttni repaglinids. (Hrein áhrif eru ekki þekkt).  Samhliðanotkun er ekki ráðlögð.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini er gert ráð fyrir að plasmáþéttni repaglinids aukist vegna OATP1B hömlunar af völdum ciclosporins. Samhliðanotkun er ekki ráðlögð <sup>#</sup> .
glyburid	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ glyburid  (OATP1B1/3 hömlun) CYP3A hömlun, CYP2C9 virkjun	Letermovir getur aukið plasmáþéttni glyburids.  Ráðlagt er að fylgjast reglulega með þéttni glúkósa fyrstu 2 vikurnar eftir að gjöf letermovirs er hafin eða henni hætt, sem og eftir breytingu á íkomuleið letermovirs.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini, sjá einnig sérstakar skammtaleiðbeiningar í samantekt á eiginleikum glyburids.
<b>Flogaveikilyf (sjá einnig almennan texta)</b>		
carbamazepin, phenobarbital	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Carbamazepin eða phenobarbital geta dregið úr plasmáþéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða carbamazepini eða phenobarbitali er ekki ráðlögð.
phenytoin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)  ↓ phenytoin  (CYP2C9/19 virkjun)	Phenytoin getur dregið úr plasmáþéttni letermovirs.  Letermovir getur dregið úr plasmáþéttni phenytoins.  Gjöf PREVYMIS samhliða phenytoini er ekki ráðlögð.

<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni<sup>†</sup> Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
<b>Segavarnarlyf til inntöku</b>		
warfarin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ warfarin  (CYP2C9 virkjun)	Letermovir getur dregið úr plasmabéttni warfarins.  Fylgjast á með INR (international normalised ratio), með tíðum og reglubundnum hætti, þegar warfarin er gefið samhliða meðferð með PREVYMIS <sup>#</sup> . Mælt er með eftirliti á fyrstu 2 vikunum eftir að gjöf letermovirs er hafin eða henni hætt, sem og eftir breytingu á íkomuleið letermovirs eða ónæmisbælandi lyfs.
dabigatran	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ dabigatran  (virkjun Pgp í þörmum)	Letermovir getur dregið úr plasmabéttni dabigatrans og getur dregið úr verkun dabigatrans. Forðast á notkun dabigatrans samhliða vegna hættu á minnkaðri verkun dabigatrans.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini á ekki að nota dabigatran.
<b>Róandi lyf</b>		
midazolam (1 mg stakur skammtur í bláæð)/ letermovir (240 mg einu sinni á dag til inntöku)  midazolam (2 mg stakur skammtur til inntöku) / letermovir (240 mg einu sinni á dag til inntöku)	↑ midazolam í bláæð: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  Til inntöku: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (CYP3A hömlun)	Viðhafa á náð eftirlit m.t.t. öndunarbælingar og/eða langvarandi slævingar við samhliða gjöf PREVYMIS og midazolams. Íhuga þarf skammtaaðlögun midazolams <sup>#</sup> . Aukning á plasmabéttni midazolams getur verið meiri þegar midazolam til inntöku er gefið samhliða letermoviri í klínískum skömmtum en við skammtinn sem var rannsakaður.
<b>Ópíóíðar</b>		
Dæmi: alfentanil, fentanyl	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ CYP3A umbrotinir ópíóíðar  (CYP3A hömlun)	Við samhliða gjöf er mælt með eftirliti m.t.t. aukaverkana af völdum þessara lyfja með tíðum og reglubundnum hætti. Hugsanlega þarf að aðlaga skammt CYP3A umbrotinna ópíóíða <sup>#</sup> (sjá kafla 4.4). Eftirlit er einnig ráðlagt þegar breytt er um íkomuleið lyfsins. Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini getur aukning á plasmabéttni CYP3A umbrotinna ópíóíða orðið meiri. Viðhafa á náð eftirlit m.t.t. öndunarbælingar og/eða langvarandi slævingar við samhliða gjöf PREVYMIS í samsetningu með ciclosporini og alfentanili eða fentanyli. Sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs (sjá kafla 4.4).

<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni<sup>†</sup> Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
<b>Lyf við hjartsláttartruflunum</b>		
amiodaron	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ amiodaron  (aðallega CYP3A hömlun og CYP2C8 hömlun eða virkjun)	Letermovir getur aukið plasmabéttni amiodarons.  Mælt er með tíðu eftirliti m.t.t. aukaverkana af völdum amiodarons meðan á samhliða gjöf stendur. Fylgjast á reglulega með þéttni amiodarons þegar amiodaron er gefið samhliða PREVYMIS <sup>#</sup> .
quinidín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ quinidín  (CYP3A hömlun)	Letermovir getur aukið plasmabéttni quinidíns.  Viðhafa á náð eftirlit með sjúklingi við samhliða gjöf PREVYMIS og quinidíns. Sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs <sup>#</sup> .
<b>Hjarta- og æðalyf</b>		
digoxín <sup>‡</sup> (0,5 mg stakur skammtur)/ letermovir (240 mg tvisvar á dag)	↔ digoxín AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp virkjun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<b>Prótonpumpu hemlar</b>		
omeprazol	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ omeprazol  (CYP2C19 virkjun)  Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↔ letermovir	Letermovir getur dregið úr plasmabéttni CYP2C19 hvarfefna.  Eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta getur verið nauðsynlegt.
pantoprazol	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ pantoprazol  (sennilega vegna CYP2C19 virkjunar)  Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↔ letermovir	Letermovir getur dregið úr plasmabéttni CYP2C19 hvarfefna.  Eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta getur verið nauðsynlegt.
<b>Lyf sem ýta undir vökuvitund</b>		
modafinil	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Modafinil getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða modafinili er ekki ráðlögð.

Lyf sem gefin eru samhliða	Áhrif á þéttni <sup>†</sup> Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)	Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS
<p>*Taflan er ekki tæmandi.  <sup>†</sup> ↓ =minnkun, ↑ =aukning  ↔ = engin klínískt mikilvæg breyting  <sup>‡</sup> Einhliða milliverkunarrannsókn sem lagði mat á áhrif letermovirs á lyf sem gefið er samhliða.  <sup>§</sup> Þessar upplýsingar eru áhrif rifampicins á letermovir 24 klst. eftir lokaskammt rifampicins.  <sup>#</sup>Sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs.</p>		

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun letermovirs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

PREVYMIS er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort letermovir skiljist út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að letermovir skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með PREVYMIS.

#### Frjósemi

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá kvenkynsrottum. Óafturkræf eiturvekun á eistu og skert frjósemi kom fram hjá karlkynsrottum en hvorki hjá karlkynsmúsum né karlkynsöpum.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

PREVYMIS getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu og svima hjá nokkrum sjúklingum meðan á meðferð með PREVYMIS stóð, sem getur haft áhrif á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi lyfsins

Mat á öryggi PREVYMIS grundvallast á 3. stigs klínískri rannsókn (P001) hjá einstaklingum sem höfðu fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og sem fengu PREVYMIS eða lyfleysu út viku 14 eftir ígræðslu og var fylgt eftir með tilliti til öryggis út viku 24 eftir ígræðslu (sjá kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá a.m.k. 1% þeirra sem fengu PREVYMIS og þar sem tíðnin var meiri en fyrir lyfleysu voru: ógleði (7,2%), niðurgangur (2,4%) og uppköst (1,9%).



Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá sem urðu til þess að notkun PREVYMIS var hætt voru ógleði (1,6%), uppköst (0,8%) og kviðverkir (0,5%).

#### Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum sem fengu PREVYMIS í klínískum rannsóknum. Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eða koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

**Tafla 2: Aukaverkanir sem hafa komið fram með PREVYMIS**

Tíðni	Aukaverkanir
<i>Ónæmiskerfi</i>	
Sjaldgæfar	ofnæmi
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Sjaldgæfar	minnkuð matarlyst
<i>Taugakerfi</i>	
Sjaldgæfar	bragðskynstruflun, höfuðverkur
<i>Eyru og völungarhúsi</i>	
Sjaldgæfar	svimi
<i>Meltingarfæri</i>	
Algengar	ógleði, niðurgangur, uppköst
Sjaldgæfar	kviðverkir
<i>Lifur og gall</i>	
Sjaldgæfar	aukinn alanín aminotransferasi, aukinn aspartat aminotransferasi
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Sjaldgæfar	vöðvakrampar
<i>Nýru og þvagsfæri</i>	
Sjaldgæfar	aukið kreatínín í blóði
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Sjaldgæfar	þreyta, útlímabjúgur

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun PREVYMIS hjá mönnum. Í 1. stigs klínískum rannsóknum fengu 86 heilbrigðir þátttakendur skammta á bilinu 720 mg/sólarhring til 1.440 mg/sólarhring af PREVYMIS í allt að 14 daga. Aukaverkanir voru svipaðar og eftir klínískan 480 mg skammt á sólarhring. Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun PREVYMIS. Við ofskömmun er ráðlagt að fylgjast með sjúklingi með tilliti til aukaverkana og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

Ekki er þekkt hvort himnuskilun fjarlægi PREVYMIS svo nokkru nemi úr blóðrás.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), með beina verkun á veirus, ATC-flokkur: J05AX18

## Verkunarháttur

Letermovir hamlar CMV DNA-terminasasamstæðu sem er nauðsynleg fyrir klofnun og pökkun DNA úr nýmynduðum veirum. Letermovir hefur áhrif á myndun genamengja í hæfilegri lengd og truflar þroska veirueinda.

## Andveiruvirkni

Meðalgildi  $EC_{50}$  fyrir letermovir gegn safni klínískra CMV stofna í frumuræktunarlíkani sýkingar var 2,1 nM (á bilinu 0,7 nM til 6,1 nM,  $n=74$ ).

## Veiruónæmi

### *Í frumuræktun*

CMV genin UL51, UL56 og UL89 umtákna undireiningar CMV DNA- terminasa. Stökkbreytt afbrigði CMV með minnkað næmi fyrir letermoviri hafa verið staðfest í frumuræktun.  $EC_{50}$  gildi fyrir raðbrigða CMV stökkbrigði sem tjá skiptihvörf sem eru á pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) og pUL89 (N320H, D344E) voru 1,6- til <10-falt hærri en fyrir sambærilega veiru af villigerð. Ólíklegt er að þessi skiptihvörf skipti máli klínískt.  $EC_{50}$  gildi fyrir raðbrigða CMV stökkbrigði sem tjá pUL56 skiptihvörf N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S og R369T voru 10- til 9.300-falt hærri en fyrir sambærilega veiru af villigerð. Einhver þessara skiptihvarfa hafa sést hjá sjúklingum þar sem fyrirbyggjandi meðferð hafði brugðist í klínískum rannsóknum (sjá hér á eftir).

### *Í klínískum rannsóknum*

Í 2b. stigs rannsókn þar sem letermovir var metið í skömmtunum 60, 120 og 240 mg/sólarhring eða lyfleysu í allt að 84 daga hjá 131 einstaklingi sem hafði fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, var DNA raðgreining á völdu svæði UL56 (aminósýrur 231 til 369) gerð á sýnum frá 12 einstaklingum þar sem fyrirbyggjandi meðferð með letermoviri hafði brugðist og sýni til greiningar voru aðgengileg. Einn þátttakandi (sem fékk 60 mg/sólarhring) var með letermovirónæmt arfgerðarafbrigði (V236M).

Í 3. stigs rannsókn (P001) var gerð raðgreining á DNA á öllu kóðaða svæði UL56 og UL89 á sýnum frá 40 einstaklingum sem höfðu fengið meðferð með letermoviri, úr heildarþýðinu þar sem fyrirbyggjandi meðferð hafði brugðist og sýni til greiningar voru aðgengileg. Tveir þátttakendur voru með letermovirónæmt arfgerðarafbrigði, báðir með skiptihvörf á pUL56. Annar þátttakandinn var með skiptihvarfið V236M og hinn var með skiptihvarfið E237G. Einn þátttakandi til viðbótar sem var með greinanlegt CMV DNA við upphaf (og var því ekki með í heildarþýði) var með pUL56 skiptihvörf C325W og R369T sem greindust eftir að meðferð með letermovir hafði verið hætt.

## Krossónæmi

Krossónæmi við lyf með annan verkunarhátt er ólíklegt. Letermovir er að fullu virkt gegn veirum með skiptihvörf sem hafa í för með sér ónæmi fyrir CMV DNA polymerasahemlum (ganciclovir, cidofovir og foscarnet). Safn raðbrigða CMV stofna með skiptihvörf sem hafa í för með sér ónæmi fyrir letermoviri sýndu fullt næmi fyrir cidofoviri, foscarneti og gancicloviri nema fyrir raðbrigðastofni með pUL56 E237G skiptihvarf sem hafði í för með sér 2,1-falt minnkað næmi fyrir gancicloviri miðað við villigerð.

## Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif letermovirs á QTc bil, í skömmtum allt að 960 mg í bláæð, voru metin í 4-tímabila ítarlegri QT víxlrannsókn sem var slembuð, stakskammta, með lyfleysu og virkum samanburði (moxifloxacin 400 mg til inntöku) hjá 38 heilbrigðum þátttakendum. Letermovir lengir ekki QTc bil að því marki að það skipti máli klínískt séð eftir 960 mg í bláæð þar sem plasmáþéttni er u.þ.b. 2-falt hærri en eftir 480 mg í bláæð.

## Verkun og öryggi

*Fullorðnir CMV-sermisjávæðir [R+] sem hafa fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu*  
Til að meta fyrirbyggjandi notkun letermovirs sem áætlun til að koma í veg fyrir CMV sýkingu eða sjúkdóm, var verkun letermovirs metin í fjölsetra, tvíblindri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (P001) hjá fullorðnum CMV-sermisjávæðum [R+] einstaklingum sem hafa fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Þátttakendum var slembiraðað (2:1) og fengu letermovir 480 mg einu sinni á dag aðlagð að 240 mg þegar það var gefið samhliða ciclosporini, eða lyfleysu. Slembiröðunin var lagskipt eftir rannsóknarstað og áhættu (mikil eða lítil) fyrir endurvirkjun CMV þegar rannsóknin hófst. Notkun letermovirs var hafin eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (dag 0-28 eftir ígræðslu) og haldið áfram út viku 14 eftir ígræðslu. Letermovir var gefið til inntöku eða í bláæð; skammtur letermovirs var sá sami óháð íkomuleið. Fylgst var með þátttakendum út viku 24 eftir ígræðslu með tilliti til aðalendapunkts verkunar með áframhaldandi eftirfylgni út viku 48 eftir ígræðslu.

Fylgst var með sjúklingum vikulega með tilliti til CMV DNA fram að viku 14 eftir ígræðslu og síðan á tveggja vikna fresti fram að viku 24 eftir ígræðslu og hefðbundin, CMV hindrandi meðferð við sjúkdómnum (pre-emptive therapy (PET)) hafin ef CMV DNA í blóði var talið klínískt marktækt. Áframhaldandi eftirfylgni var út viku 48 eftir ígræðslu.

Af 565 einstaklingum sem fengu meðferð, fengu 373 letermovir (þ. á m. 99 sem fengu a.m.k. einn skammt í bláæð) og 192 fengu lyfleysu (þ. á m. 48 sem fengu a.m.k. einn skammt í bláæð). Miðgildistími þar til notkun letermovirs hófst var 9 dagar eftir ígræðslu. Þrjátíu og sjö prósent (37%) þátttakenda hafði fengið ígræðslu við upphaf. Miðgildisaldur var 54 ár (á bilinu: 18 til 78 ár); 56 (15,0%) voru 65 ára eða eldri; 58% voru karlar; 82% hvítir; 10% asískir; 2% svartir eða afrískir og 7% voru af spænskum eða rómönskum uppruna. Við upphaf fengu 50% þátttakenda beinmergseyðandi meðferð, 52% fengu ciclosporin og 42% tacrolimus. Algengasta ástæða ígræðslu var brátt mergfrumuhvítblæði (38%), mergmisproskaheilkenni (15%) og eitilæxli (13%). Tólf prósent (12%) þátttakenda voru jákvæðir fyrir CMV DNA við upphaf.

Við upphaf voru 31% þátttakenda í mikilli hættu á endurvirkjun, sem var skilgreint samkvæmt einu eða fleiri eftirfarandi skilyrða: HLA-tengdur (human leukocyte antigen) gjafi (systkin) með minnst eitt misræmi á einu af eftirfarandi þremur HLA-genasætum: HLA-A, -B eða -DR, gjafi með sambærilega einlitna arfgerð (haploidentical), óskyldur gjafi með minnst eitt misræmi á einu af eftirfarandi fjórum HLA-genasætum: HLA-A, -B, -C og -DRB1; notkun stofnfrumna úr naflastrengsblóði; notkun ígræðis sem T-frumur hafa verið fjarlægðar úr *ex vivo*; minnst 2. stigs hýsilsótt sem krefst notkunar altækra barkstera.

### *Aðalendapunktur verkunar*

Aðalendapunktur verkunar fyrir klínískt mikilvæga CMV sýkingu í P001 var skilgreindur samkvæmt CMV DNA í blóði sem gaf tilefni til CMV hindrandi meðferðar við sjúkdómnum (pre-emptive therapy (PET)) eða að fram kom sjúkdómur í marklíffæri af völdum CMV. Notast var við nálgunina: þeir sem luku ekki meðferð=meðferðarrestur (Non-Completer=Failure (NC=F)) þ.e. ef þátttakendur hættu í rannsókninni fyrir viku 24 eftir ígræðslu eða niðurstöður vantaði þegar komið var að viku 24 eftir ígræðslu, var það talið sem meðferðarrestur.

Verkun letermovirs var betri en eftir lyfleysu í greiningu á aðalendapunkti eins og fram kemur í töflu 3. Áætlaður meðferðarmunur upp á -23,5% var tölfræðilega marktækur (einhliða p-gildi <0,0001).

**Tafla 3: P001: Niðurstöður verkunar hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (NC=F nálgun (þeir sem luku ekki meðferð=meðferðarrestur), greining á heildarþýði)**

Breyta	Letermovir (N=325) n (%)	Lyfleysa (N=170) n (%)
Aðalendapunktur verkunar (Hlutfall þátttakenda þar sem fyrirbyggjandi meðferð brást eftir viku 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Ástæður meðferðarrests†		
Klínískt mikilvæg CMV sýking	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA í blóði sem gaf tilefni til and-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Sjúkdómur í markliffæri (end-organ) af völdum CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Hættu í rannsókninni	56 (17,2)	27 (15,9)
Niðurstöður vantar	9 (2,8)	5 (2,9)
Meðferðarmunur aðlagður að lagskiptingu (letermovir-lyfleysa)§		
Mismunur (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-gildi	<0,0001	

† Flokkar meðferðarrests útiloka hvern annan og eru í samræmi við stigskiptingu flokkanna eftir upptalningu í töflunni.

§ 95% öryggismörk og p-gildi fyrir meðferðarmun sem hlutfall svörunar var reiknað út með Mantel-Haenszel prófi aðlöguðu að lagskiptingu þar sem vægi mismunar var eftir þýddu meðaltali eftir stærð úrtaks í meðferðarhóp fyrir hvert lag (mikil eða lítil áhætta). A 1-hliða p-gildi  $\leq 0,0249$  var notað til að skilgreina tölfræðilega marktækni.

Greining á heildarþýði (FAS=Full analysis set) felur í sér slembivalda þátttakendur sem fengu minnst einn skammt af rannsóknarlyfinu og útilokar þá sem eru með greinanlegt CMV DNA við upphaf. Nálgun til að eiga við gildi sem vantar: þeir sem luku ekki meðferð=meðferðarrestur (Non-Completer=Failure (NC=F)). Með NC=F nálguninni var meðferðarrestur skilgreindur sem allir þátttakendur með klínískt mikilvæga CMV sýkingu eða sem hættu of snemma í rannsókninni eða niðurstöður vantaði á heimsóknartímabili 24 vikum eftir ígræðslu.

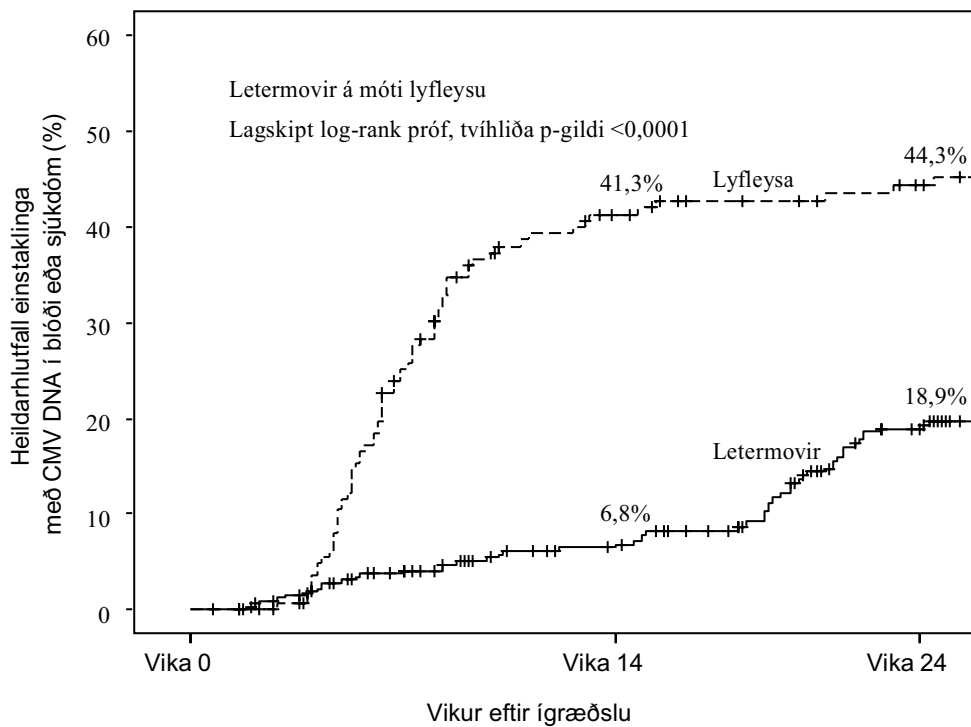
N = fjöldi þátttakenda í hvorum meðferðarhóp.

n (%) = Fjöldi (prósent) þátttakenda í hverjum undirflokki.

Athugið: Hlutfall þátttakenda með greinanlegt CMV veiru DNA á degi 1 sem fékk klínískt mikilvæga CMV sýkingu í letermovir hópnun var 64,6% (31/48) samanborið við 90,9% (20/22) í lyfleysuhópnunum eftir viku 24 eftir ígræðslu. Áætlaður mismunur (95% CI fyrir mismun) var -26,1% (-45,9%; -6,3%) með tölulegt einhliða p-gildi <0,0048.

Þættir sem tengjast CMV DNA í blóði eftir viku 14 eftir ígræðslu hjá þeim sem fengu letermovir eru m.a. mikil hætta á CMV endurvirkjun við upphaf, hýsilsótt, notkun barkstera og CMV sermisneikvætt próf hjá líffæragsjafa.

**Mynd 1: P001: Kaplan-Meier graf yfir tímann þar til CMV hindrandi meðferð (PET) hefst eða CMV sjúkdómur kemur fram í markliffæri 24 vikum eftir ígræðslu hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (greining á heildarþýði)**

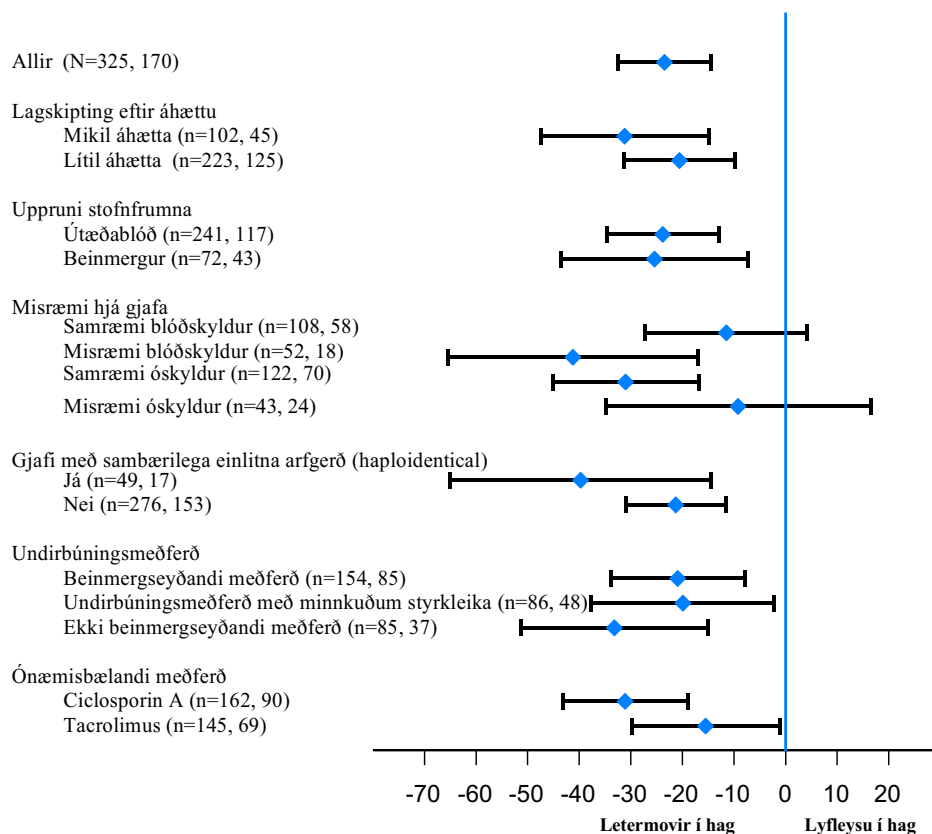


Fjöldi í áhættu			
— Letermovir	325	270	212
- - - Lyfleysa	170	85	70

Enginn munur var á tilvikum eða tíma fram að ígræðslu hjá þeim sem fengu PREVYMIS og þeim sem fengu lyfleysu.

Hjá öllum undirhópunum var verkun letermovir í hag m.a. í undirhópum lítillar og mikillar hættu á endurvirkjun CMV, undirbúningsmeðferða og samhliða ónæmisbælandi meðferða (sjá mynd 2).

**Mynd 2: P001: Forest-graf sem sýnir hlutfall þeirra sem hófu and-CMV PET eða voru með sjúkdóm í marklíffæri af völdum CMV 24 vikum eftir ígræðslu samkvæmt völdum undirhópum (NC=F nálgun, greining á heildarþýði)**



Lettermovir – lyfleysa, mismunur (%) og 95% öryggisbil

Þeir sem luku ekki meðferð=meðferðarrestur (NC=F). NC=F nálgun, hjá þeim sem hættu í rannsókninni áður en 24 vikur voru liðnar frá ígræðslu eða niðurstöður vantaði 24 vikum eftir ígræðslu, var talið sem meðferðarrestur.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á PREVYMIS hjá einum eða fleiri undirhópum barna við fyrirbyggjandi meðferð við cytomegalovirusýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum letermovirs hefur verið lýst eftir inntöku og gjöf í bláæð hjá heilbrigðum þátttakendum og þeim sem hafa fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Útsetning fyrir letermoviri jókst meira en í réttu hlutfalli við skammta bæði eftir inntöku og eftir gjöf í bláæð. Verkonarhátturinn er líklega mettun/eigin hömlun á OATP1B1/3.

Hjá heilbrigðum þátttakendum var margfeldismeðaltal AUC við jafnvægi 71.500 ng•klst./ml og  $C_{max}$  13.000 ng/ml eftir inntöku 480 mg af letermoviri einu sinni á dag.

Lettermovir náði jafnvægi á 9 til 10 dögum þar sem uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 1,2 og 1 fyrir  $C_{max}$ .

Hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu var AUC fyrir letermovir metið með greiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum úr 3. stigs klínískum rannsóknum (sjá töflu 4). Mismunur á útsetningu í meðferðaráætlunum skiptir ekki máli klínískt. Verkun hélst á útsetningarbilinu sem kom fram í P001.

**Tafla 4: Letermovir AUC (ng•klst./ml) gildi hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu**

Meðferð	Miðgildi (90% spábil)*
480 mg til inntöku, án ciclosporins	34.400 (16.900; 73.700)
480 mg í bláæð, án ciclosporins	100.000 (65.300; 148.000)
240 mg til inntöku, með ciclosporini	60.800 (28.700; 122.000)
240 mg í bláæð, með ciclosporini	70.300 (46.200; 106.000)
* Eftiráspá samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum úr 3. stigs rannsókn	

### Frásog

Letermovir frásogast hratt með miðgildi tíma fram að hámarksþéttni í plasma ( $T_{max}$ ) 1,5 til 3,0 klst. með tveggja fasa minnkun. Hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu var mat á aðgengi letermovirs u.þ.b. 35% eftir inntöku 480 mg letermovirs einu sinni á dag gefið án ciclosporins. Einstaklingsbundinn munur á aðgengi var metinn u.þ.b. 37%.

### *Áhrif ciclosporins*

Hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu jók samhliða gjöf ciclosporins plasmáþéttni letermovirs vegna OATP1B hömlunar. Aðgengi letermovirs var metið u.þ.b. 85% eftir 240 mg af letermoviri til inntöku einu sinni á dag við samhliða gjöf ciclosporins hjá sjúklingum. Ef letermovir er gefið samhliða ciclosporini er ráðlagður skammtur letermovirs 240 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

### *Áhrif fæðu*

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf 480 mg staks skammts af letermoviri til inntöku með venjulegri fitu- og orkuríkri fæðu engin áhrif á heildarútsetningu (AUC) og jók hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) letermovirs um u.þ.b. 30%. Letermovir má gefa með eða án matar, eins og gert var í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var mat á meðaldreifingarrúmmáli við jafnvægi 45,5 l eftir gjöf í bláæð hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Letermovir er mikið bundið plasmapróteinum (98,2%) hjá mönnum, óháð þéttibili (3 til 100 mg/l) sem metið var *in vitro*. Einhver metun sást við lægri þéttni. Samkvæmt mati *in vitro* er blóð-plasma skipting letermovirs 0,56 og óháð þéttibili (0,1 til 10 mg/l).

Í forklínískum dreifingarrannsóknum dreifist letermovir til líffæra og vefja þannig að mesta þéttni kemur fram í meltingarvegi, gallgöngum og lifur og lítil þéttni í heila.

### Umbrot

Stærstur hluti letermovirtengdra þátta í plasma er óbreytt upphaflega efnið (96,6%). Engin meiriháttar umbrotsefni greinast í plasma. Brotthvarf letermovirs er að hluta til vegna glucurontengingar fyrir tilstilli UGT1A1/1A3.

### Brotthvarf

Meðalgildi lokahelmingunartíma letermovirs er u.þ.b. 12 klst. eftir 480 mg af letermoviri í bláæð hjá heilbrigðum þátttakendum. Aðalbrotthvarfsleið letermovirs er útskilnaður með galli sem og með

glucurontengingu. Ferlið er með þáttöku lifrarupptökuferjanna OATP1B1 og 3 og glucurontengingu í kjölfarið sem hvött er af UGT1A1/3.

Samkvæmt greiningu á lyfjahlvörfum er mat á úthreinsun letermovirs við jafnvægi 4,84 l/klst. eftir gjöf 480 mg í bláæð hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Breytileiki úthreinsunar á milli einstaklinga er metinn vera 24,6%.

### Útskilnaður

Eftir inntöku geislavirks letermovirs endurheimtist 93,3% geislavirkinnar í hægðum. Meirihluti letermovirs skilst út með galli sem óbreytt efni ásamt örlitlu (6% af skammtinum) acyl-glucuronid umbrotsefni í hægðum. Acyl-glucuronid er óstöðugt í hægðum. Útskilnaður letermovirs í þvagi var hverfandi (<2% af skammti).

### Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum

#### *Skert lifrarstarfsemi*

AUC fyrir óbundið letermovir var u.þ.b. 81% hærra við meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B [CP-B], stig 7-9) og 4 falt hærra við alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C [CP-C], stig 10-15) samanborið við hjá heilbrigðum þátttakendum. Breytingar á útsetningu fyrir letermoviri hjá þeim sem eru með meðalskerta lifrarstarfsemi hafa ekki klíniska þýðingu.

Gert er ráð fyrir áberandi aukningu á útsetningu fyrir óbundnu letermoviri hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi sem eru einnig með meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

AUC fyrir óbundið letermovir var u.þ.b. 115% hærra við meðalskerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 31 til 56,8 ml/mín./1,73m<sup>2</sup>) og 81% hærra við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 11,9 til 28,1 ml/mín./1,73m<sup>2</sup>), samanborið við hjá heilbrigðum þátttakendum. Breytingar á útsetningu fyrir letermoviri vegna meðalskertrar eða alvarlega skertrar nýrnastarfsemi eru ekki taldar skipta máli klínískt. Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi hafa ekki verið rannsakaðir.

#### *Þyngd*

Byggt á greiningu á lyfjahlvörfum er áætlað gildi AUC fyrir letermovir 18,7% lægra hjá þeim sem eru 80-100 kg miðað við þá sem vega 67 kg. Þessi munur hefur ekki klíniska þýðingu.

#### *Kynþáttur*

Byggt á greiningu á lyfjahlvörfum er áætlað gildi AUC fyrir letermovir 33,2% hærra hjá Asíumönnum miðað við hjá hvítum einstaklingum. Þessi breyting hefur ekki klíniska þýðingu.

#### *Kyn*

Byggt á greiningu á lyfjahlvörfum er enginn munur á lyfjahlvörfum letermovirs hjá konum og körlum.

#### *Aldraðir*

Byggt á greiningu á lyfjahlvörfum hefur aldur engin áhrif á lyfjahlvörf letermovirs. Ekki þarf að aðlaga skammta út frá aldri.



### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Almenn eiturverkun

Óafturkræf eiturverkun á eistu kom aðeins fram hjá rottum við altæka útsetningu (AUC) sem var  $\geq 3$ -föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Þessi eiturverkun einkenndist af hrörnun í sáðpíplum í eistum og sæðisfrumnaeklu og frumuleifum í eistnalyppum, með minnkaðri þyngd eistna og eistnalypa. Engin eiturverkun var á eistu hjá rottum við útsetningu (AUC) sem var svipuð útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta. Eiturverkun á eistu kom ekki fram hjá músum og öpum við stærstu skammta sem voru prófaðir, með allt að 4-falda útsetningu hjá músum og 2-falda útsetningu hjá öpum, miðað við útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta. Þýðing þessa fyrir menn er ekki þekkt.

Þekkt er að hýdroxýprópýlbetadex geti valdið frymisbólumyndun í nýrum hjá rottum við gjöf í bláæð í skömmtum sem eru stærri en 50 mg/kg/sólarhring. Frymisbólur komu fram í nýrum hjá rottum eftir gjöf letermovirs 1.500 mg/kg/sólarhring í bláæð þar sem hjálparefnið var hýdroxýprópýlbetadex sem er sýklódextrín.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum letermovirs.

#### Stökkbreytingar

Letermovir hafði ekki eiturverkun á erfðaefni í röð *in vitro* eða *in vivo* greininga þ.m.t. í greiningu á framköllun stökkbreytinga hjá örverum, litningafrávikum í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum og í *in vivo* örkjarnarannsókn á músum.

#### Æxlun

##### *Frjósemi*

Í rannsóknum á frjósemi og rannsóknum snemma á fósturskeiði hjá rottum hafði letermovir engin áhrif á frjósemi kvendýra. Hjá karlrottum kom minnkuð sæðisþéttni, minnkaður hreyfanleiki sæðisfruma og minnkuð frjósemi fram við altæka útsetningu sem var  $\geq 3$ -falt AUC hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá Almenn eiturverkun).

Hjá öpum sem fengu letermovir var ekkert sem benti til eiturverkana á eistu, byggt á vefjameinafræðilegu mati, mælingu á stærð eista, greiningu á hormónum í blóði (eggbúsörvandi hormón, inhibin B og testosteron) og mati á sæði (sæðisfrumufjöldi, hreyfanleiki og form) við altæka útsetningu sem var u.þ.b. 2-falt AUC hjá mönnum við ráðlagða skammta.

#### Þroski

Hjá rottum kom eiturverkun á móður (þ.m.t. minnkuð þyngdaraukning) fram við 250 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 11-falt AUC við ráðlagða skammta hjá mönnum); minnkuð fósturþyngd ásamt seinkaðri beinmyndun, lítilháttar bjúgmyndun hjá fóstri og aukin tíðni stutts naflastrengs og frávik og vansköpun í hrygg, rifbeinum og mjaðmagrind kom fram hjá afkvæmum. Engin áhrif á móður eða áhrif á þroska komu fram við skammta sem voru 50 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 2,5-falt AUC við ráðlagða skammta hjá mönnum).

Hjá kaninum kom eiturverkun á móður (þ.m.t. dauðsfall og fósturlát) fram við 225 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 2-falt AUC við ráðlagða skammta hjá mönnum); aukin tíðni vanskapana og frávik í hrygg og rifbeinum kom fram hjá afkvæmum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var letermovir gefið ungafullum rottum til inntöku. Engin eiturverkun á þroska kom fram við allt að mestu útsetningu sem var prófuð (2-falt AUC við ráðlagða skammta hjá mönnum).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)  
Natríumkroskarmellósi (E468)  
Povidon (E1201)  
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)  
Magnesíumstearat (E470b)

#### Filmuhúð

Laktósaeinhýdrat  
Hypromellósi (E464)  
Titantvíoxíð (E171)  
Triacetín (E1518)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (aðeins 480 mg töflur) (E172)  
Karnaubavax (E903)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pakkningar með 28x1 töflum í– rifgötuðum stakskammtaþynnum úr polyamid/ál/PVC áli.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. janúar 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2022

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

PREVYMIS 240 mg innrennslisþykkni, lausn  
PREVYMIS 480 mg innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

PREVYMIS 240 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 240 mg (12 ml í hettuglasi) af letermoviri.  
Hver ml inniheldur 20 mg letermovir.

PREVYMIS 480 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 480 mg (24 ml í hettuglasi) af letermoviri.  
Hver ml inniheldur 20 mg letermovir.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 23 mg (1 mmól) af natríum í hverju 240 mg hettuglasi.  
Lyfið inniheldur 46 mg (2 mmól) af natríum í hverju 480 ml hettuglasi.

Hver 240 mg skammtur (12 ml hettuglas) af lyfinu inniheldur 1.800 mg hýdroxýprópýlbetadex (sýklódextrín).

Hver 480 mg skammtur (24 ml hettuglas) af lyfinu inniheldur 3.600 mg hýdroxýprópýlbetadex (sýklódextrín).

Sjá viðbótarupplýsingar í kafla 4.2.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)  
Tær, litlaus vökvi  
Sýrustig á bilinu 7 og 8

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

PREVYMIS er ætlað til að fyrirbyggja endurvirkjun cytomegaloveiru (CMV) og sjúkdóm hjá CMV sermisjákvæðum [R+] fullorðnum sem hafa fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Haf skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun veirulyfja.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphaf meðferðar með PREVYMIS á að vera í höndum læknis með reynslu í meðferð sjúklinga sem hafa gengist undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Skammtar

PREVYMIS er einnig fáanlegt til inntöku (240 mg og 480 mg filmuhúðaðar töflur).

PREVYMIS töflur og innrennslisþykkni, lausn má nota jöfnum höndum samkvæmt ákvörðun læknisins og ekki þarf að aðlaga skammta.

Ráðlagður skammtur af PREVYMIS er 480 mg einu sinni á dag.

Notkun PREVYMIS á að hefja eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Notkun PREVYMIS má hefja ígræðsludaginn og ekki síðar en 28 dögum eftir ígræðslu. Notkun PREVYMIS má hefja fyrir eða eftir ígræðslu. Fyrirbyggjandi meðferð með PREVYMIS skal haldið áfram í 100 daga eftir ígræðslu.

Öryggi og verkun letermovirs við notkun lengur en í 100 daga hefur ekki verið metið í klínískum rannsóknum. Langvarandi fyrirbyggjandi meðferð með letermovir, lengur en í 100 daga eftir ígræðslu, getur verið gagnleg sjúklingum sem eru í mikilli hættu á síðbúinni endurvirkjun cytomegaloveiru (sjá kafla 5.1). Fyrirbyggjandi notkun letermovirs lengur en í 100 daga krefst vandlegs mats á ávinningi og áhættu.

#### *Aðlögun skammta*

Ef PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini á að minnka skammt PREVYMIS í 240 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.5 og 5.2).

- Ef gjöf ciclosporins er hafin eftir að byrjað er að nota PREVYMIS á að minnka næsta skammt af PREVYMIS í 240 mg einu sinni á dag.
- Ef notkun ciclosporins er hætt eftir að byrjað er að nota PREVYMIS á að auka næsta skammt af PREVYMIS í 480 mg einu sinni á dag.
- Ef tímabundið hlé er gert á notkun ciclosporins vegna mikillar þéttni ciclosporins þarf ekki að aðlaga skammta PREVYMIS.

#### *Skammtur sem gleymist*

Ef skammtur fellur niður á að gefa sjúklingnum hann eins fljótt og hægt er. Ef komið er að næsta skammti á að sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram samkvæmt venjulegri áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt eða gefa meira en hefur verið ávísað.

#### Sérstakir hópar

##### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta PREVYMIS út frá aldri (sjá kafla 5.1 og 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta PREVYMIS hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Notkun PREVYMIS er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrar- og nýrnastarfsemi*

Notkun PREVYMIS er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru bæði með meðalskerta lifrarstarfsemi og meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er mælt með að aðlaga skammta PREVYMIS hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja skammta hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi með eða án himnuskilunar. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn inniheldur hýdroxýprópýlbetadex. Gert er ráð fyrir að klínísk útsetning fyrir hýdroxýprópýlbetadexi eftir gjöf letermovirs í bláæð sé u.þ.b. 3.600 mg/sólarhring eftir 480 mg skammt af letermoviri. Í rannsókn hjá mönnum á gjöf letermovirs í bláæð við meðferð í allt að 47 daga komu engin tilvik nýrnaskaða af völdum hýdroxýprópýlbetadex fram. Hjá sjúklingum með meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 50 ml/mín.) sem fengu

PREVYMIS, gat hýdroxýprópýlbetadex safnast fyrir (sjá kafla 5.3). Fylgjast á náíð með sermisgildum kreatínins hjá þessum sjúklingum.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun PREVYMIS hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

#### Lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar í bláæð.

PREVYMIS innrennslisþykki, lausn þarf að þynna (sjá kafla 6.6) fyrir gjöf.

Þynnta PREVYMIS lausn verður að gefa um sæfða 0,2 míkron eða 0,22 míkron polyetersulfon (PES) slöngusú. Ekki má gefa þynnta lausnina um aðra síu en 0,2 míkron eða 0,22 míkron PES slöngusú.

PREVYMIS er eingöngu gefið með innrennsli í bláæð. PREVYMIS má ekki gefa með inndælingu í bláæð.

Eftir þynningu skal heildartíminn við gjöf PREVYMIS með innrennsli í bláæð með út- eða miðlægum bláæðarlegg vera u.þ.b. 60 mínútur. Gefa skal allt innihald innrennslispokans.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Gjöf samhliða pimozidi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Gjöf samhliða ergotalkalólíðum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Gjöf samhliða jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

Þegar letermovir er notað með ciclosporini:

Ekki á að nota dabigatran, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin eða pitavastatin samhliða (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Eftirfylgni með CMV DNA

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun letermovirs hjá sjúklingum með neikvætt CMV DNA próf áður en fyrirbyggjandi meðferð var hafin. Fylgst var með CMV DNA vikulega fram að viku 14 eftir ígræðslu og eftir það á tveggja vikna fresti fram að viku 24. Ef fram kom CMV DNA í blóði eða sjúkdómur sem var klínískt marktækur var fyrirbyggjandi notkun letermovirs hætt og hefðbundin hindrandi meðferð við sjúkdómnum (pre-emptive therapy (PET)) eða önnur meðferð hafin. Hjá sjúklingum þar sem fyrirbyggjandi meðferð með letermoviri var hafin og síðar kom í ljós að CMV DNA próf við upphaf reyndist vera jákvætt mátti halda fyrirbyggjandi meðferð áfram ef skilmerkjum PET hafði ekki verið náð (sjá kafla 5.1).

#### Hætta á aukaverkunum eða minnkuðum áhrifum vegna lyfjamilliverkana

Samhliðanotkun PREVYMIS og ákveðinna lyfja getur valdið þekktum eða hugsanlega verulegum lyfjamilliverkunum og nokkrar þeirra geta valdið:

- hugsanlega klínískt mikilvægum aukaverkunum vegna aukinnar útsetningar samhliða notaðra lyfja eða letermovirs.
- verulega minnkaðri plasmabéttni samhliða lyfja, sem getur dregið úr verkun þeirra lyfja.

Sjá töflu 1 varðandi aðgerðir til að koma í veg fyrir eða bregðast við þessum þekktu eða hugsanlega mikilvægu lyfjamilliverkunum m.a. leiðbeiningar um skömmtun (sjá kafla 4.3 og 4.5).

## Lyfjamilliverkanir

PREVYMIS á að nota með varúð með lyfjum sem eru CYP3A hvarfefni með þröngt meðferðarbil (t.d. alfentanil, fentanyl og quinidin) þar sem samhliða gjöf getur aukið plasmabéttni CYP3A hvarfefna. Náíð eftirlit og/eða skammtaáðlögun CYP3A hvarfefna sem notuð eru samhliða er ráðlagt (sjá kafla 4.5).

Yfirleitt er ráðlagt að auka eftirlit með ciclosporini, tacrolimusi, sirolimusi á fyrstu 2 vikunum frá því að meðferð með letermoviri er hafin og henni hætt (sjá kafla 4.5), sem og eftir að breytt er um íkomuleið við gjöf letermovirs.

Letermovir er meðalöflugur virkir ensíma og ferja. Virkjun getur dregið úr plasmabéttni nokkurra umbrotinna og ferjaðra lyfja (sjá kafla 4.5). Því er eftirlit með þéttni voriconazols ráðlagt. Forðast á notkun dabigatrans samhliða vegna hættu á skertri verkun dabigatrans.

Letermovir getur aukið plasmabéttni lyfja sem flutt eru með OATP1B1/3 svo sem mörg statínlyf (sjá kafla 4.5 og töflu 1).

## Lyfjagjöf um sæfða 0,2 eða 0,22 míkron PES slöngusíu

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn getur innihaldið nokkrar litlar háflglærar eða hvítar agnir sem tengjast lyfinu. Lyfjagjöf þynntrar PREVYMIS lausnar krefst alltaf notkunar sæfðrar 0,2 míkron eða 0,22 míkron PES slöngusíu, óháð því hvort agnir sem tengjast lyfinu eru sjáanlegar í hettuglasinu eða í þynntri lausninni (sjá kafla 4.2 og 6.6).

## Hjálpafefni

### Natríum

Lyfið inniheldur 23 mg (eða 1 mmól) af natríum í hverju 240 mg hettuglasi sem jafngildir 1,15% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem eru á saltskertu (natríumskertu) fæði.

Lyfið inniheldur 46 mg (eða 2 mmól) af natríum í hverju 480 mg hettuglasi sem jafngildir 2,30% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem eru á saltskertu (natríumskertu) fæði.

### Sýklódextrín

Lyfið inniheldur 1.800 mg af hýdroxýprópýlbetadex (sýklódextrín) í hverju 12 ml hettuglasi (240 mg skammtur).

Lyfið inniheldur 3.600 mg af hýdroxýprópýlbetadex (sýklódextrín) í hverju 24 ml hettuglasi (480 mg skammtur).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Almennar upplýsingar um mun á útsetningu mismunandi meðferðaráætlana letermovirs

-Áætluð plasmaútsetning fyrir letermoviri er mismunandi eftir þeirri skammtaáætlun sem er notuð (sjá töflu í kafla 5.2). Þess vegna munu klínísk áhrif lyfjamilliverkana fyrir letermovir vera háð meðferðaráætlun letermovirs og hvort letermovir er gefið samhliða ciclosporini eða ekki.

-Samsetning ciclosporins og letermovirs getur leitt til meira áberandi eða viðbótaráhrifa við samhliða lyfjagjöf, samanborið við letermovir eingöngu (sjá töflu 1).

### Áhrif annarra lyfja á letermovir

Brotthvarfsleiðir letermovirs *in vivo* eru útskilnaður með galli og glucurontenging. Mikilvægi þessara leiða er ekki þekkt. Báðar brotthvarfsleiðir fela í sér virka upptöku í lifrarfrumur með þátttöku lifrarupptökupróteinanna OATP1B1/3. Eftir upptöku er glucurontenging letermovirs með þátttöku UGT1A1 og 3. Letermovir virðist einnig verða fyrir útlæði í lifur og þörmum fyrir tilstilli P-gp og BCRP (sjá kafla 5.2).

#### Virkjar umbrotsensíma eða ferja

Gjöf PREVYMIS (með eða án ciclosporins) samhliða öflugum og meðalöflugum virkjum ferja (t.d. P-gp) og/eða ensíma (t.d. UGT) er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að útsetning fyrir letermoviri verði undir meðferðargildum (sjá töflu 1).

-Dæmi um öfluga virkja eru m.a. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), rifabutin og phenobarbital.

-Dæmi um meðalöfluga virkja eru m.a. thioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz og etravirin.

Gjöf rifampicins samhliða leiddi í upphafi til aukningar á plasmabéttni letermovirs (vegna OATP1B1/3 og/eða P-gp hömlunar) sem ekki skiptir máli klínískt og í kjölfarið lækkunar á plasmabéttni letermovirs sem skiptir máli klínískt (vegna virkjunar á P-gp/UGT) við áframhaldandi samhliðagjöf rifampicins (sjá töflu 1).

#### Viðbótaráhrif annarra lyfja á letermovir sem skipta máli við notkun samhliða ciclosporini

##### *OATP1B1 eða 3 hemlar*

Samhliða gjöf PREVYMIS og lyfja sem eru hemlar OATP1B1/3 flutningspróteina getur aukið plasmabéttni letermovirs. Ef PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini (öflugur OATP1B1/3 hemill) er ráðlagður skammtur af PREVYMIS 240 mg einu sinni á dag (sjá töflu 1 og kafla 4.2 og 5.2). Ráðlagt er að gæta varúðar ef öðrum OATP1B1/3 hemlum er bætt við letermovir samhliða ciclosporini.

-Dæmi um OATP1B1 hemla eru m.a. gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin og nokkrir próteasahemlar (atazanavir, simeprevir).

##### *P-gp/BCRP hemlar*

*In vitro* niðurstöður gefa til kynna að letermovir sé P-gp/BCRP hvarfefni. Breytingar á plasmabéttni letermovirs vegna P-gp/BCRP hömlunar fyrir tilstilli itraconazols skiptu ekki máli klínískt.

#### Áhrif letermovirs á önnur lyf

##### *Lyf þar sem brotthvarf verður aðallega með umbroti eða vegna virks flutnings*

Letermovir er almennur virkir á ensím og ferjur *in vivo*. Gera má ráð fyrir virkjun nema ef hömlun verður einnig á sérstök ensím eða ferjur (sjá hér á eftir). Þess vegna getur letermovir hugsanlega dregið úr útsetningu í plasma og mögulega minnkað verkun lyfja sem gefin eru samhliða og brotthvarf þeirra er aðallega með umbroti eða virkum flutningi.

Umfang virkjunar er háð íkomuleið letermovirs og hvort ciclosporin sé notað samhliða.

Búast má við fullum virkjunaráhrifum eftir 10-14 sólarhringa meðferð með letermoviri. Tími til að ná jafnvægi fyrir viðkomandi lyf hefur einnig áhrif á tímum sem þarf til að ná fullum áhrifum á þéttni í plasma.

*In vitro* er letermovir hemill CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 og OAT3 við þéttni sem er sambærileg *in vivo*. Til eru *in vivo* rannsóknir þar sem hrein áhrif á CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 til viðbótar við CYP2C19 hafa verið rannsökuð. Hrein áhrif *in vivo* á önnur ensím og ferjur sem talin hafa verið upp eru ekki þekkt. Ítarlegur upplýsingar koma fram hér á eftir.



Ekki er vitað hvort letermovir hafi áhrif á útsetningu fyrir piperacillini/tazobactam, amphotericini B og micafungini. Hugsanlegar milliverkanir milli letermovir og þessara lyfja hafa ekki verið rannsakaðar. Fræðilega séð er hætt á minnkaðri útsetningu vegna örvarunar en umfang og klínísk þýðing er ekki þekkt sem stendur.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A*

Letermovir er meðalöflugur CYP3A hemill *in vivo*. Samhliða gjöf PREVYMIS og midazolams (hvarfefni CYP3A) til inntöku eykur þéttni midazolams í plasma 2-3-falt. Samhliða gjöf PREVYMIS getur haft í för með sér klínískt marktæka aukningu á plasmabéttni CYP3A hvarfefna sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

-Dæmi um þannig lyf eru m.a. ákveðin ónæmisbælandi lyf (t.d. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus), HMG-CoA redúktasahemlar og amiodaron (sjá töflu 1). Ekki má nota pimozid og ergotalkalóíða (sjá kafla 4.3).

Umfang CYP3A hömlunar er háð íkomuleið letermovirs og hvort ciclosporin sé notað samhliða. Vegna tímaháðrar hömlunar og samtímis virkjunar getur verið að hrein áhrif ensímhömlunar náist ekki fyrir en eftir 10-14 sólarhringa. Tími til að ná jafnvægi fyrir viðkomandi lyf hefur einnig áhrif á tímum sem þarf til að ná fullum áhrifum á þéttni í plasma. Þegar meðferð er lokið líða 10-14 dagar þar til hömlunaráhrifin hverfa. Ef eftirlit er viðhaft er það ráðlagt fyrstu 2 vikurnar eftir að meðferð með letermovir er hafin og henni hætt (sjá kafla 4.4), sem og eftir að íkomuleið letermovirs hefur verið breytt.

#### *Lyf flutt af OATP1B1/3*

Letermovir er hemill OATP1B1/3 ferja. Gjöf PREVYMIS getur haft í för með sér klínískt marktæka aukningu á plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og eru hvarfefni OATP1B1/3.

-Dæmi um þannig lyf eru m.a. HMG-CoA redúktasahemlar, fexofenadin, repaglinid og glyburid (sjá töflu 1). Þegar bornar eru saman meðferðaráætlanir fyrir letermovir án ciclosporins eru áhrifin greinilegri eftir gjöf í bláæð en eftir inntöku letermovirs.

Umfang OATP1B1/3 hömlunar á lyf sem gefin eru samhliða er líklega meira þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini (öflugur OATP1B1/3 hemill). Þetta þarf að hafa í huga þegar meðferðaráætlun letermovirs er breytt meðan á meðferð með OATP1B1/3 hvarfefni stendur.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og/eða CYP2C19*

Gjöf PREVYMIS samhliða voriconazoli (CYP2C19 hvarfefni) dregur marktækt úr plasmabéttni voriconazols, sem bendir til að letermovir sé CYP2C19 virkir. Líklega er CYP2C9 einnig virkjað. Letermovir getur dregið úr útsetningu fyrir CYP2C9 og/eða CYP2C19 hvarfefnum sem hugsanlega leiðir til þéttni undir meðferðargildum.

-Dæmi um slík lyf eru m.a. warfarin, voriconazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (sjá töflu 1).

Búið er við að áhrifin verði ógreinilegri fyrir letermovir til inntöku án ciclosporins en fyrir letermovir gefið í bláæð með eða án ciclosporins eða letermovir til inntöku með ciclosporini. Þetta þarf að hafa í huga þegar meðferðaráætlun letermovirs er breytt meðan á meðferð með CYP2C9 eða CYP2C19 hvarfefnum stendur. Sjá einnig almennar upplýsingar um virkjun hér á undan varðandi tímarás milliverkunarinnar.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8*

Letermovir hamlar CYP2C8 *in vitro* en gæti einnig virkjað CYP2C8, sé litið til virkjunargetu. Hrein áhrif *in vivo* eru óþekkt.

-Dæmi um lyf þar sem brotthvarf verður aðallega fyrir tilstilli CYP2C8 er repaglinid (sjá töflu 1). Samhliðanotkun repaglinids og letermovirs með eða án ciclosporins er ekki ráðlögð.

#### *Lyf sem eru flutt með P-gp í þörmum*

Letermovir er P-gp virkir í þörmum. Gjöf PREVYMIS getur leitt til klínískt mikilvægrar lækkunar á plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og sem eru að miklu leyti flutt með P-gp í þörmum eins og dabigatran og sofosbuvir.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6, UGT1A1 eða eru flutt með BCRP eða OATP2B1*

Letermovir er hefðbundinn virkir *in vivo* en hefur einnig sést hamla CYP2B6, UGT1A1, BCRP og OATP2B1 *in vitro*. Hrein áhrif *in vivo* eru ekki þekkt. Þess vegna getur plasmabéttni lyfja, sem eru hvarfefni þessara ensíma eða ferja, aukist eða minnkað við samhliða gjöf letermovirs. Viðbótarefirlit getur verið ráðlagt; sjá samantekt á eiginleikum þessara lyfja.

- Dæmi um lyf sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2B6 er m.a. bupropion.
- Dæmi um lyf sem eru umbrotin fyrir tilstilli UGT1A1 eru raltegravir og dolutegravir.
- Dæmi um lyf sem eru flutt með BCRP eru m.a. rosuvastatin og sulfasalazin.
- Dæmi um lyf sem eru flutt með OATP2B1 er celiprolol.

*Lyf sem eru flutt með OAT3 ferju í nýrum*

*In vitro* upplýsingar benda til að letermovir sé OAT3 hemill, þess vegna getur letermovir verið OAT3 hemill *in vivo*. Plasmabéttni lyfja sem eru flutt með OAT3 getur aukist.

-Dæmi um lyf sem eru flutt með OAT3 eru m.a. ciprofloxacin, tenofovir, imipenem og cilastin.

### Almennar upplýsingar

Ef skammtar lyfja sem gefin eru samhliða eru aðlagðir vegna meðferðar með PREVYMIS á að endurstilla skammta þegar meðferð með PREVYMIS er lokið. Skammtaaðlögun gæti einnig verið nauðsynleg þegar skipt er um íkomuleið eða ónæmisbælandi lyf.

Í töflu 1 eru taldar upp staðfestar eða hugsanlega klínískt marktækar lyfjamilliverkanir. Þær lyfjamilliverkanir sem lýst er byggjast á rannsóknum með PREVYMIS eða eru milliverkanir sem gert er ráð fyrir að geti orðið með PREVYMIS (sjá kafla 4.3, 4.4, 5.1 og 5.2).

**Tafla 1: Milliverkanir og skammtaleiðbeiningar með öðrum lyfjum. Athugið að taflan er ekki tæmandi en gefur dæmi um klínískt mikilvægar milliverkanir. Sjá einnig almennan texta um lyfjamilliverkanir hér á undan.**

Nema annað sé tekið fram hafa rannsóknir á milliverkunum verið gerðar með letermovir til inntöku og án ciclosporins. Vakin er athygli á því að hugsanlegar milliverkanir og klínískar afleiðingar geta verið mismunandi eftir því hvort letermovir er gefið til inntöku eða í bláæð og hvort ciclosporin er notað samhliða. Þegar íkomuleið er breytt eða ef skipt er um ónæmisbælandi lyf skal endurskoða ráðleggingar varðandi samhliða gjöf.

Lyf sem gefin eru samhliða	Áhrif á þéttni† Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)	Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS
<b>Sýklalyf</b>		
nafcillin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Nafcillin getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða nafcillini er ekki ráðlögð.
<b>Sveppalyf</b>		
fluconazol (400 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg stakur skammtur)	↔ fluconazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>max</sub> 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,21)  Milliverkun við jafnvægi (steady state) ekki rannsakað. Áætlað; ↔ fluconazol ↔ letermovir	Ekki þarf að aðlaga skammta.
itraconazol (200 mg einu sinni á dag til inntöku) /letermovir (480 mg einu sinni á dag til inntöku)	↔ itraconazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C <sub>max</sub> 0,84 (0,76; 0,92)  ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C <sub>max</sub> 1,21 (1,05; 1,39)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
posaconazol‡ (300 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↔ posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C <sub>max</sub> 1,11 (0,95; 1,29)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
voriconazol‡ (200 mg tvisvar á dag)/ letermovir (480 mg daglega)	↓ voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C <sub>max</sub> 0,61 (0,53; 0,71)  (CYP2C9/19 virkjun)	Ef samhliða gjöf er nauðsynleg, er eftirlit með þéttni voriconazols ráðlagt fyrstu 2 vikurnar eftir að gjöf letermovirs er hafin eða henni hætt, sem og eftir breytingu á íkomuleið letermovirs eða ónæmisbælandi lyfs.
<b>Lyf gegn mycobakteríum</b>		
rifabutin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Rifabutin getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða rifabutini er ekki ráðlögð.

<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni† Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
<b>rifampicin</b>		
(600 mg stakur skammtur til inntöku/ letermovir (480 mg stakur skammtur til inntöku)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C <sub>max</sub> 1,59 (1,46; 1,74) C <sub>24</sub> 2,01 (1,59; 2,54)  (OATP1B1/3 og/eða P-gp hömlun)	Endurteknir skammtar af rifampicini draga úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða rifampicini er ekki ráðlögð.
(600 mg stakur skammtur í bláæð/ letermovir (480 mg stakur skammtur til inntöku)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C <sub>max</sub> 1,37 (1,16; 1,61) C <sub>24</sub> 0,78 (0,65; 0,93)  (OATP1B1/3 og/eða P-gp hömlun)	
(600 mg einu sinni á dag til inntöku/ letermovir (480 mg einu sinni á dag til inntöku)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C <sub>max</sub> 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>24</sub> 0,14 (0,11; 0,19)  (Summa OATP1B1/3 og/eða P-gp hömlunar og P-gp/UGT virkjunar)	
(600 mg einu sinni á dag til inntöku (24 klst. eftir rifampicin) <sup>§</sup> / letermovir (480 mg einu sinni á dag til inntöku)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C <sub>max</sub> 0,27 (0,22; 0,31) C <sub>24</sub> 0,09 (0,06; 0,12)  (P-gp/UGT virkjun)	
<b>Geðrofslyf</b>		
thioridazin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Thioridazin getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða thioridazini er ekki ráðlögð.
<b>Endópelínblokkar</b>		
bosentan	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Bosentan getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða bosentani er ekki ráðlögð.
<b>Veirulyf</b>		
acyclovir <sup>‡</sup> (400 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↔ acyclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C <sub>max</sub> 0,82 (0,71; 0,93)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
valacyclovir	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↔ valacyclovir	Ekki þarf að aðlaga skammta.

<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
<b>Jurtalyf</b>		
Jóhannesarjurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Jóhannesarjurt getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Frábending er fyrir gjöf PREVYMIS samhliða jóhannesarjurt.
<b>Lyf við HIV sýkingu</b>		
efavirenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir (P-gp/UGT virkjun)  ↑ eða ↓ efavirenz (CYP2B6 hömlun eða virkjun)	Efavirenz getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða efavirenz er ekki ráðlögð.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Þessi veirulyf geta dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða þessum veirulyfjum er ekki ráðlögð.
<b>HMG-CoA redúktasahemlar</b>		
atorvastatin <sup>‡</sup> (20 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C <sub>max</sub> 2,17 (1,76; 2,67)  (CYP3A, OATP1B1/3 hömlun)	Viðhafa á náðið eftirlit m.t.t. aukaverkana af völdum statína eins og vöðvakvilla. Skammtur atorvastatins á ekki að fara yfir 20 mg á dag þegar það er gefið samhliða PREVYMIS <sup>#</sup> .  Þótt það hafi ekki verið rannsakað er gert ráð fyrir að aukning á plasmabéttni atorvastatins sé meiri þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini en með PREVYMIS eingöngu. Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini á ekki að nota atorvastatin.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ HMG-CoA redúktasahemlar  (CYP3A, OATP1B1/3 hömlun)	Letermovir getur aukið þéttni þessara statína í plasma verulega. Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með PREVYMIS eingöngu.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini á ekki að nota þessi statín.

Lyf sem gefin eru samhliða	Áhrif á þéttni† Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)	Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS
fluvastatin, pravastatin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ HMG-CoA redúktasahemlar  (OATP1B1/3 og/eða BCRP hömlun)	Letermovir getur aukið þéttni statína í plasma.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða þessum statínum getur skammtaminnkun verið nauðsynleg <sup>#</sup> . Hafa á náð eftirlit með aukaverkunum af völdum statína eins og vöðvakvilla.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini, er notkun pravastatins ekki ráðlögð en við samhliða gjöf með fluvastatini getur minnkun skammta verið nauðsynleg <sup>#</sup> . Hafa á náð eftirlit með aukaverkunum af völdum statína eins og vöðvakvilla.
<b>Ónæmisbælandi lyf</b>		
ciclosporin (50 mg stakur skammtur)/ letermovir (240 mg daglega)	↑ ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A hömlun)	Ef PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini skal minnka skammt PREVYMIS í 240 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 5.1).
ciclosporin (200 mg stakur skammtur)/ letermovir (240 mg daglega)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C <sub>max</sub> 1,48 (1,33; 1,65)  (OATP1B1/3 hömlun)	Fylgjast á með þéttni ciclosporins í heilblóði, með tíðum og reglubundnum hætti, meðan á meðferð stendur, þegar íkomuleið PREVYMIS er breytt og þegar gjöf PREVYMIS er hætt og aðlaga skammt ciclosporins í samræmi við það <sup>#</sup> .
mycophenolat mofetil (1 g stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↔ mycophenolic sýra AUC 1,08 (0,97; 1,20) C <sub>max</sub> 0,96 (0,82; 1,12)  ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C <sub>max</sub> 1,11 (0,92; 1,34)	Ekki þarf að aðlaga skammta.

<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni† Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
sirolimus <sup>‡</sup> (2 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C <sub>max</sub> 2,76 (2,48; 3,06)  (CYP3A hömlun)  Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↔ letermovir	Fylgjast á með þéttni sirolimus í heilblóði, með tíðum og reglubundnum hætti, meðan á meðferð stendur, þegar íkomuleið PREVYMIS er breytt og þegar meðferð með PREVYMIS er hætt og aðlaga skammt sirolimus í samræmi við það <sup>#</sup> . Mælt er með tíðu og reglulegu eftirliti með þéttni sirolimus þegar samhliða gjöf ciclosporins með PREVYMIS er hafin eða henni hætt.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini, sjá einnig samantekt á eiginleikum sirolimus varðandi sérstakar skammtaleiðbeiningar fyrir notkun sirolimus ásamt ciclosporini.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini getur umfang þéttniaukningar sirolimus verið meiri en við gjöf samhliða PREVYMIS einu og sér.
tacrolimus (5 mg stakur skammtur)/ letermovir (480 mg daglega)	↑ tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C <sub>max</sub> 1,57 (1,32; 1,86) (CYP3A hömlun)	Hafa á eftirlit með þéttni tacrolimus í heilblóði, með tíðum og reglubundnum hætti, meðan á meðferð stendur, þegar íkomuleið PREVYMIS er breytt og þegar gjöf PREVYMIS er hætt og aðlaga skammt tacrolimus í samræmi við það <sup>#</sup> .
tacrolimus (5 mg stakur skammtur)/ letermovir (80 mg tvisvar á dag)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C <sub>max</sub> 0,92 (0,84; 1,00)	
<b>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</b>		
etinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) <sup>‡</sup> (0,15 mg) stakur skammtur/ letermovir (480 mg daglega)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C <sub>max</sub> 0,89 (0,83; 0,96)  ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,04)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Önnur getnaðarvarnarhormón til inntöku með altæka verkun	Hætta á ↓ getnaðarvarnarhormón	Letermovir getur minnkað plasmáþéttni annarra getnaðarvarnarhormóna til inntöku og þannig haft áhrif á verkun þeirra. Til að tryggja fullnægjandi getnaðarvörn með getnaðarvarnarlyfjum til inntöku, ætti að velja lyf sem innihalda EE og LNG.

Lyf sem gefin eru samhliða	Áhrif á þéttni Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)	Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS
<b>Sykursýkislyf</b>		
repaglinid	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ eða ↓ repaglinid  (CYP2C8 virkjun, CYP2C8 og OATP1B hömlun)	Letermovir getur aukið eða minnkað plasmáþéttni repaglinids. (Hrein áhrif eru ekki þekkt).  Samhliðanotkun er ekki ráðlögð.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini er gert ráð fyrir að plasmáþéttni repaglinids aukist vegna OATP1B hömlunar af völdum ciclosporins. Samhliðanotkun er ekki ráðlögð <sup>#</sup> .
glyburid	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ glyburid  (OATP1B1/3 hömlun) CYP3A hömlun, CYP2C9 virkjun	Letermovir getur aukið plasmáþéttni glyburids.  Ráðlagt er að fylgjast reglulega með þéttni glúkósa fyrstu 2 vikurnar eftir að gjöf letermovirs er hafin eða henni hætt, sem og eftir breytingu á íkomuleið letermovirs.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini, sjá einnig sérstakar skammtaleiðbeiningar í samantekt á eiginleikum glyburids.
<b>Flogaveikilyf (sjá einnig almennan texta)</b>		
carbamazepin, phenobarbital	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Carbamazepin eða phenobarbital geta dregið úr plasmáþéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða carbamazepini eða phenobarbitali er ekki ráðlögð.
phenytoin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)  ↓ phenytoin  (CYP2C9/19 virkjun)	Phenytoin getur dregið úr plasmáþéttni letermovirs.  Letermovir getur dregið úr plasmáþéttni phenytoins.  Gjöf PREVYMIS samhliða phenytoini er ekki ráðlögð.



<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni† Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
<b>Segavarnarlyf til inntöku</b>		
warfarin	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ warfarin  (CYP2C9 virkjun)	Letermovir getur dregið úr plasmabéttni warfarins.  Fylgjast á með INR (international normalised ratio), með tíðum og reglubundnum hætti, þegar warfarin er gefið samhliða meðferð með PREVYMIS <sup>#</sup> . Mælt er með eftirliti á fyrstu 2 vikunum eftir að gjöf letermovirs er hafin eða henni hætt, sem og eftir breytingu á íkomuleið letermovirs eða ónæmisbælandi lyfs.
dabigatran	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ dabigatran  (virkjun P-gp í þörmum)	Letermovir getur dregið úr plasmabéttni dabigatrans og getur dregið úr verkun dabigatrans. Forðast á notkun dabigatrans samhliða vegna hættu á minnkaðri verkun dabigatrans.  Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini á ekki að nota dabigatran.
<b>Róandi lyf</b>		
midazolam (1 mg stakur skammtur í bláæð)/ letermovir (240 mg einu sinni á dag til inntöku)  midazolam (2 mg stakur skammtur til inntöku) / letermovir (240 mg einu sinni á dag til inntöku)	↑ midazolam Í bláæð: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C <sub>max</sub> 1,05 (0,94; 1,17)  Til inntöku: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C <sub>max</sub> 1,72 (1,55; 1,92)  (CYP3A hömlun)	Viðhafa á náðið eftirlit m.t.t. öndunarbælingar og/eða langvarandi slævingar við samhliða gjöf PREVYMIS og midazolams. Íhuga þarf skammtaaðlögun midazolams <sup>#</sup> . Aukning á plasmabéttni midazolams getur verið meiri þegar midazolam til inntöku er gefið samhliða letermoviri í klínískum skömmtum en við skammtinn sem var rannsakaður.
<b>Ópíóíðar</b>		
Dæmi: alfentanil, fentanyl	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ CYP3A umbrotinir ópíóíðar  (CYP3A hömlun)	Við samhliða gjöf er mælt með eftirliti m.t.t. aukaverkana af völdum þessara lyfja með tíðum og reglubundnum hætti. Hugsanlega þarf að aðlaga skammt CYP3A umbrotinna ópíóíða <sup>#</sup> (sjá kafla 4.4). Eftirlit er einnig ráðlagt þegar breytt er um íkomuleið lyfsins. Þegar PREVYMIS er gefið samhliða ciclosporini getur aukning á plasmabéttni CYP3A umbrotinna ópíóíða orðið meiri. Viðhafa á náðið eftirlit m.t.t. öndunarbælingar og/eða langvarandi slævingar við samhliða gjöf PREVYMIS í samsetningu með ciclosporini og alfentanili eða fentanyli. Sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs (sjá kafla 4.4).

<b>Lyf sem gefin eru samhliða</b>	<b>Áhrif á þéttni† Meðalhutfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C<sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)</b>	<b>Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS</b>
<b>Lyf við hjartsláttartruflunum</b>		
amiodaron	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ amiodaron  (aðallega CYP3A hömlun og CYP2C8 hömlun eða virkjun)	Letermovir getur aukið plasmabéttni amiodarons.  Mælt er með tíðu eftirliti m.t.t. aukaverkana af völdum amiodarons meðan á samhliða gjöf stendur. Fylgjast á reglulega með þéttni amiodarons þegar amiodaron er gefið samhliða PREVYMIS <sup>#</sup> .
quinidín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↑ quinidín  (CYP3A hömlun)	Letermovir getur aukið plasmabéttni quinidíns.  Viðhafa á náð eftirlit með sjúklingi við samhliða gjöf PREVYMIS og quinidíns. Sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs <sup>#</sup> .
<b>Hjarta- og æðalyf</b>		
digoxín <sup>‡</sup> (0,5 mg stakur skammtur)/ letermovir (240 mg tvisvar á dag)	↔ digoxín AUC 0,88 (0,80; 0,96) C <sub>max</sub> 0,75 (0,63; 0,89)  (P-gp virkjun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<b>Prótonpumpu hemlar</b>		
omeprazol	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ omeprazol  (CYP2C19 virkjun)  Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↔ letermovir	Letermovir getur dregið úr plasmabéttni CYP2C19 hvarfefna.  Eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta getur verið nauðsynlegt.
pantoprazol	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ pantoprazol  (sennilega vegna CYP2C19 virkjunar)  Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↔ letermovir	Letermovir getur dregið úr plasmabéttni CYP2C19 hvarfefna.  Eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta getur verið nauðsynlegt.
<b>Lyf sem ýta undir vökuvitund</b>		
modafinil	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætlað: ↓ letermovir  (P-gp/UGT virkjun)	Modafinil getur dregið úr plasmabéttni letermovirs. Gjöf PREVYMIS samhliða modafinili er ekki ráðlögð.

Lyf sem gefin eru samhliða	Áhrif á þéttni† Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> (líklegur verkunarháttur)	Leiðbeiningar fyrir gjöf samhliða PREVYMIS
<p>*Taflan er ekki tæmandi.  † ↓ =minnkun, ↑ =aukning  ↔ = engin klínískt mikilvæg breyting  ‡ Einhliða milliverkunarrannsókn sem lagði mat á áhrif letermovirs á lyf sem gefið er samhliða.  § Þessar upplýsingar eru áhrif rifampicins á letermovir 24 klst. eftir loka skammt rifampicins.  #Sjá samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs.</p>		

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun letermovirs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

PREVYMIS er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort letermovir skiljist út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að letermovir skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með PREVYMIS.

#### Frjósemi

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá kvenkynsrottum. Óafturkræf eiturverkun á eistu og skert frjósemi kom fram hjá karlkynsrottum en hvorki hjá karlkynsmúsum né karlkynsöpum.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

PREVYMIS getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynt hefur verið um þreytu og svima hjá nokkrum sjúklingum meðan á meðferð með PREVYMIS stóð, sem getur haft áhrif á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi lyfsins

Mat á öryggi PREVYMIS grundvallast á 3. stigs klínískri rannsókn (P001) hjá einstaklingum sem höfðu fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og sem fengu PREVYMIS eða lyfleysu út viku 14 eftir ígræðslu og var fylgt eftir með tilliti til öryggis út viku 24 eftir ígræðslu (sjá kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá a.m.k. 1% þeirra sem fengu PREVYMIS og þar sem tíðnin var meiri en fyrir lyfleysu voru: ógleði (7,2%), niðurgangur (2,4%) og uppköst (1,9%).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá sem urðu til þess að notkun PREVYMIS var hætt voru ógleði (1,6%), uppköst (0,8%) og kviðverkir (0,5%).

### Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum sem fengu PREVYMIS í klínískum rannsóknum. Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eða koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

**Tafla 2: Aukaverkanir sem hafa komið fram með PREVYMIS**

Tíðni	Aukaverkanir
<i>Ónæmiskerfi</i>	
Sjaldgæfar	ofnæmi
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Sjaldgæfar	minnkuð matarlyst
<i>Taugakerfi</i>	
Sjaldgæfar	bragðskynstruflun, höfuðverkur
<i>Eyru og völundarhús</i>	
Sjaldgæfar	svimi
<i>Meltingarfæri</i>	
Algengar	ógleði, niðurgangur, uppköst
Sjaldgæfar	kviðverkir
<i>Lifur og gall</i>	
Sjaldgæfar	aukinn alanín aminotransferasi, aukinn aspartat aminotransferasi
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Sjaldgæfar	vöðvakrampar
<i>Nýru og þvagsfæri</i>	
Sjaldgæfar	aukið kreatínín í blóði
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Sjaldgæfar	þreyta, útlímabjúgur

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun PREVYMIS hjá mönnum. Í 1. stigs klínískum rannsóknum fengu 86 heilbrigðir þátttakendur skammta á bilinu 720 mg/sólarhring til 1.440 mg/sólarhring af PREVYMIS í allt að 14 daga. Aukaverkanir voru svipaðar og eftir klíniskan 480 mg skammt á sólarhring. Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun PREVYMIS. Við ofskömmun er ráðlagt að fylgjast með sjúklingi með tilliti til aukaverkana og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

Ekki er þekkt hvort himnuskilun fjarlægi PREVYMIS svo nokkru nemi úr blóðrás.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), með beina verkun á veirus, ATC-flokkur: J05AX18

## Verkunarháttur

Letermovir hamlar CMV DNA-terminasasamstæðu sem er nauðsynleg fyrir klofnun og þökkun DNA úr nýmynduðum veirum. Letermovir hefur áhrif á myndun genamengja í hæfilegri lengd og truflar þroska veirueinda.

## Andveiruvirkni

Meðalgildi  $EC_{50}$  fyrir letermovir gegn safni klínískra CMV stofna í frumuræktunarlíkani sýkingar var 2,1 nM (á bilinu 0,7 nM til 6,1 nM,  $n=74$ ).

## Veiruónæmi

### *Í frumuræktun*

CMV genin UL51, UL56 og UL89 umtákna undireiningar CMV DNA- terminasa. Stökkbreytt afbrigði CMV með minnkað næmi fyrir letermoviri hafa verið staðfest í frumuræktun.  $EC_{50}$  gildi fyrir raðbrigða CMV stökkbrigði sem tjá skiptihvörf sem eru á pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) og pUL89 (N320H, D344E) voru 1,6- til <10-falt hærri en fyrir sambærilega veiru af villigerð. Ólíklegt er að þessi skiptihvörf skipti máli klínískt.  $EC_{50}$  gildi fyrir raðbrigða CMV stökkbrigði sem tjá pUL56 skiptihvörf N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S og R369T voru 10- til 9.300-falt hærri en fyrir sambærilega veiru af villigerð. Einhver þessara skiptihvarfa hafa sést hjá sjúklingum þar sem fyrirbyggjandi meðferð hafði brugðist í klínískum rannsóknum (sjá hér á eftir).

### *Í klínískum rannsóknum*

Í 2b. stigs rannsókn þar sem letermovir var metið í skömmtunum 60, 120 og 240 mg/sólarhring eða lyfleysu í allt að 84 daga hjá 131 einstaklingi sem hafði fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, var DNA raðgreining á völdu svæði UL56 (aminósýrur 231 til 369) gerð á sýnum frá 12 einstaklingum þar sem fyrirbyggjandi meðferð með letermoviri hafði brugðist og sýni til greiningar voru aðgengileg. Einn þátttakandi (sem fékk 60 mg/sólarhring) var með letermovirónæmt arfgerðarafbrigði (V236M).

Í 3. stigs rannsókn (P001) var gerð raðgreining á DNA á öllu kóðaða svæði UL56 og UL89 á sýnum frá 40 einstaklingum sem höfðu fengið meðferð með letermoviri, úr heildarþýðinu þar sem fyrirbyggjandi meðferð hafði brugðist og sýni til greiningar voru aðgengileg. Tveir þátttakendur voru með letermovirónæmt arfgerðarafbrigði, báðir með skiptihvörf á pUL56. Annar þátttakandinn var með skiptihvarfið V236M og hinn var með skiptihvarfið E237G. Einn þátttakandi til viðbótar sem var með greinanlegt CMV DNA við upphaf (og var því ekki með í heildarþýði) var með pUL56 skiptihvörf C325W og R369T sem greindust eftir að meðferð með letermovir hafði verið hætt.

## Krossónæmi

Krossónæmi við lyf með annan verkunarhátt er ólíklegt. Letermovir er að fullu virkt gegn veirum með skiptihvörf sem hafa í för með sér ónæmi fyrir CMV DNA polymerasahemlum (ganciclovir, cidofovir og foscarnet). Safn raðbrigða CMV stofna með skiptihvörf sem hafa í för með sér ónæmi fyrir letermoviri sýndu fullt næmi fyrir cidofoviri, foscarneti og gancicloviri nema fyrir raðbrigðastofni með pUL56 E237G skiptihvarf sem hafði í för með sér 2,1-falt minnkað næmi fyrir gancicloviri miðað við villigerð.

## Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif letermovirs á QTc bil, í skömmtum allt að 960 mg í bláæð, voru metin í 4-tímabila ítarlegri QT víxlrannsókn sem var slembuð, stakskammta, með lyfleysu og virkum samanburði (moxifloxacin 400 mg til inntöku) hjá 38 heilbrigðum þátttakendum. Letermovir lengir ekki QTc bil að því marki að það skipti máli klínískt séð eftir 960 mg í bláæð þar sem plasmáþéttni er u.þ.b. 2-falt hærri en eftir 480 mg í bláæð.

## Verkun og öryggi

*Fullorðnir CMV-sermisjávæðir [R+] sem hafa fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu*  
Til að meta fyrirbyggjandi notkun letermovirs sem áætlun til að koma í veg fyrir CMV sýkingu eða sjúkdóm, var verkun letermovirs metin í fjölsetra, tvíblindri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (P001) hjá fullorðnum CMV-sermisjávæðum [R+] einstaklingum sem hafa fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Þátttakendum var slembiraðað (2:1) og fengu letermovir 480 mg einu sinni á dag aðlagð að 240 mg þegar það var gefið samhliða ciclosporini, eða lyfleysu. Slembiröðunin var lagskipt eftir rannsóknarstað og áhættu (mikil eða lítil) fyrir endurvirkjun CMV þegar rannsóknin hófst. Notkun letermovirs var hafin eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (dag 0-28 eftir ígræðslu) og haldið áfram út viku 14 eftir ígræðslu. Letermovir var gefið til inntöku eða í bláæð; skammtur letermovirs var sá sami óháð íkomuleið. Fylgst var með þátttakendum út viku 24 eftir ígræðslu með tilliti til aðalendapunkts verkunar með áframhaldandi eftirfylgni út viku 48 eftir ígræðslu.

Fylgst var með sjúklingum vikulega með tilliti til CMV DNA fram að viku 14 eftir ígræðslu og síðan á tveggja vikna fresti fram að viku 24 eftir ígræðslu og hefðbundin, CMV hindrandi meðferð við sjúkdómnum (pre-emptive therapy (PET)) hafin ef CMV DNA í blóði var talið klínískt marktækt. Áframhaldandi eftirfylgni var út viku 48 eftir ígræðslu.

Af 565 einstaklingum sem fengu meðferð, fengu 373 letermovir (þ. á m. 99 sem fengu a.m.k. einn skammt í bláæð) og 192 fengu lyfleysu (þ. á m. 48 sem fengu a.m.k. einn skammt í bláæð). Miðgildistími þar til notkun letermovirs hófst var 9 dagar eftir ígræðslu. Þrjátíu og sjö prósent (37%) þátttakenda hafði fengið ígræðslu við upphaf. Miðgildisaldur var 54 ár (á bilinu: 18 til 78 ár); 56 (15,0%) voru 65 ára eða eldri; 58% voru karlar; 82% hvítir; 10% asískir; 2% svartir eða afrískir og 7% voru af spænskum eða rómönskum uppruna. Við upphaf fengu 50% þátttakenda beinmergseyðandi meðferð, 52% fengu ciclosporin og 42% tacrolimus. Algengasta ástæða ígræðslu var brátt mergfrumuhvítblæði (38%), mergmisproskaheilkenni (15%) og eitilæxli (13%). Tólf prósent (12%) þátttakenda voru jákvæðir fyrir CMV DNA við upphaf.

Við upphaf voru 31% þátttakenda í mikilli hættu á endurvirkjun, sem var skilgreint samkvæmt einu eða fleiri eftirfarandi skilyrða: HLA-tengdur (human leukocyte antigen) gjafi (systkin) með minnst eitt misræmi á einu af eftirfarandi þremur HLA-genasætum: HLA-A, -B eða -DR, gjafi með sambærilega einlitna arfgerð (haploidentical), óskyldur gjafi með minnst eitt misræmi á einu af eftirfarandi fjórum HLA-genasætum: HLA-A, -B, -C og -DRB1; notkun stofnfrumna úr naflastrengsblóði; notkun ígræðis sem T-frumur hafa verið fjarlægðar úr *ex vivo*; minnst 2. stigs hýsilsótt sem krefst notkunar altækra barkstera.

### *Aðalendapunktur verkunar*

Aðalendapunktur verkunar fyrir klínískt mikilvæga CMV sýkingu í P001 var skilgreindur samkvæmt CMV DNA í blóði sem gaf tilefni til CMV hindrandi meðferðar við sjúkdómnum (pre-emptive therapy (PET)) eða að fram kom sjúkdómur í marklíffæri af völdum CMV. Notast var við nálgunina: þeir sem luku ekki meðferð=meðferðarrestur (Non-Completer=Failure (NC=F)) þ.e. ef þátttakendur hættu í rannsókninni fyrir viku 24 eftir ígræðslu eða niðurstöður vantaði þegar komið var að viku 24 eftir ígræðslu, var það talið sem meðferðarrestur.

Verkun letermovirs var betri en eftir lyfleysu í greiningu á aðalendapunkti eins og fram kemur í töflu 3. Áætlaður meðferðarmunur upp á -23,5% var tölfræðilega marktækur (einhliða p-gildi <0,0001).

**Tafla 3: P001: Niðurstöður verkunar hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (NC=F nálgun (þeir sem luku ekki meðferð=meðferðarrestur), greining á heildarþýði)**

Breyta	Letermovir (N=325) n (%)	Lyfleysa (N=170) n (%)
Aðalendapunktur verkunar (Hlutfall þátttakenda þar sem fyrirbyggjandi meðferð brást eftir viku 24)	122 (37,5)	103 (60,6)
Ástæður meðferðarrests†		
Klínískt mikilvæg CMV sýking	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA í blóði sem gaf tilefni til and-CMV PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Sjúkdómur í markliffæri (end-organ) af völdum CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
Hættu í rannsókninni	56 (17,2)	27 (15,9)
Niðurstöður vantar	9 (2,8)	5 (2,9)
Meðferðarmunur aðlagður að lagskiptingu (letermovir-lyfleysa)§		
Mismunur (95% CI)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-gildi	<0,0001	

† Flokkar meðferðarrests útiloka hvern annan og eru í samræmi við stigskiptingu flokkanna eftir upptalningu í töflunni.

§ 95% öryggismörk og p-gildi fyrir meðferðarmun sem hlutfall svörunar var reiknað út með Mantel-Haenszel prófi aðlöguðu að lagskiptingu þar sem vægi mismunar var eftir þýddu meðaltali eftir stærð úrtaks í meðferðarhóp fyrir hvert lag (mikil eða lítil áhætta). A 1-hliða p-gildi  $\leq 0,0249$  var notað til að skilgreina tölfræðilega marktækni.

Greining á heildarþýði (FAS=Full analysis set) felur í sér slembivalda þátttakendur sem fengu minnst einn skammt af rannsóknarlyfinu og útilokar þá sem eru með greinanlegt CMV DNA við upphaf. Nálgun til að eiga við gildi sem vantar: þeir sem luku ekki meðferð=meðferðarrestur (Non-Completer=Failure (NC=F)). Með NC=F nálguninni var meðferðarrestur skilgreindur sem allir þátttakendur með klínískt mikilvæga CMV sýkingu eða sem hættu of snemma í rannsókninni eða niðurstöður vantaði á heimsóknartímabili 24 vikum eftir ígræðslu.

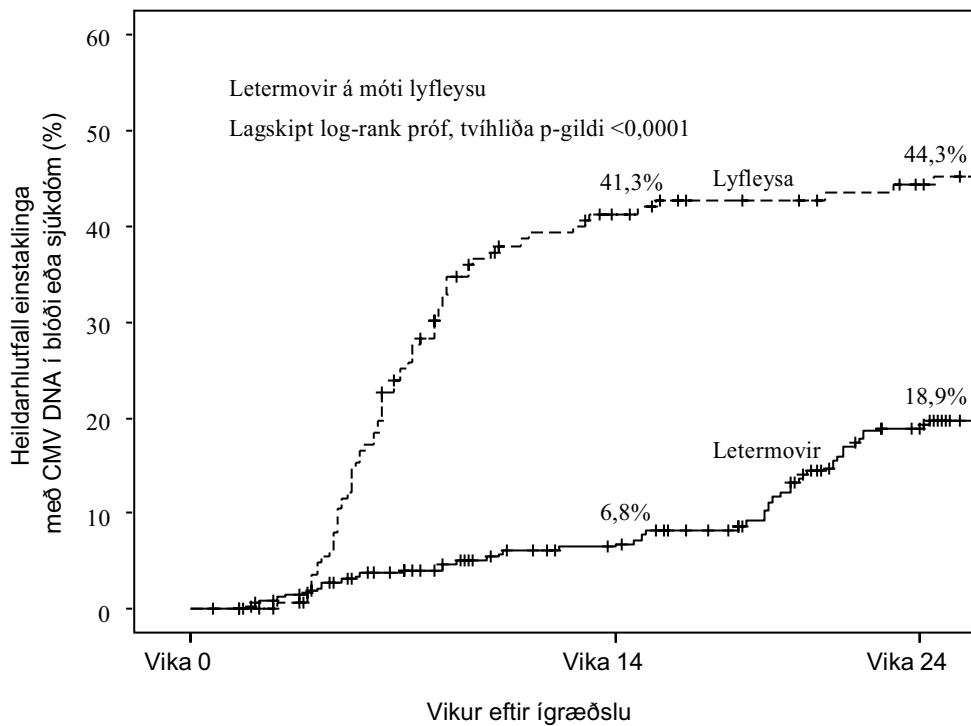
N = fjöldi þátttakenda í hvorum meðferðarhóp.

n (%) = Fjöldi (prósent) þátttakenda í hverjum undirflokki.

Athugið: Hlutfall þátttakenda með greinanlegt CMV veiru DNA á degi 1 sem fékk klínískt mikilvæga CMV sýkingu í letermovir hópnun var 64,6% (31/48) samanborið við 90,9% (20/22) í lyfleysuhópnun eftir viku 24 eftir ígræðslu. Áætlaður mismunur (95% CI fyrir mismun) var -26,1% (-45,9%; -6,3%) með tölulegt einhliða p-gildi <0,0048.

Þættir sem tengjast CMV DNA í blóði eftir viku 14 eftir ígræðslu hjá þeim sem fengu letermovir eru m.a. mikil hætta á CMV endurvirkjun við upphaf, hýsilsótt, notkun barkstera og CMV sermisneikvætt próf hjá líffæragsjafa.

**Mynd 1: P001: Kaplan-Meier graf yfir tímann þar til CMV hindrandi meðferð (PET) hefst eða CMV sjúkdómur kemur fram í markliffæri 24 vikum eftir ígræðslu hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (greining á heildarþýði)**



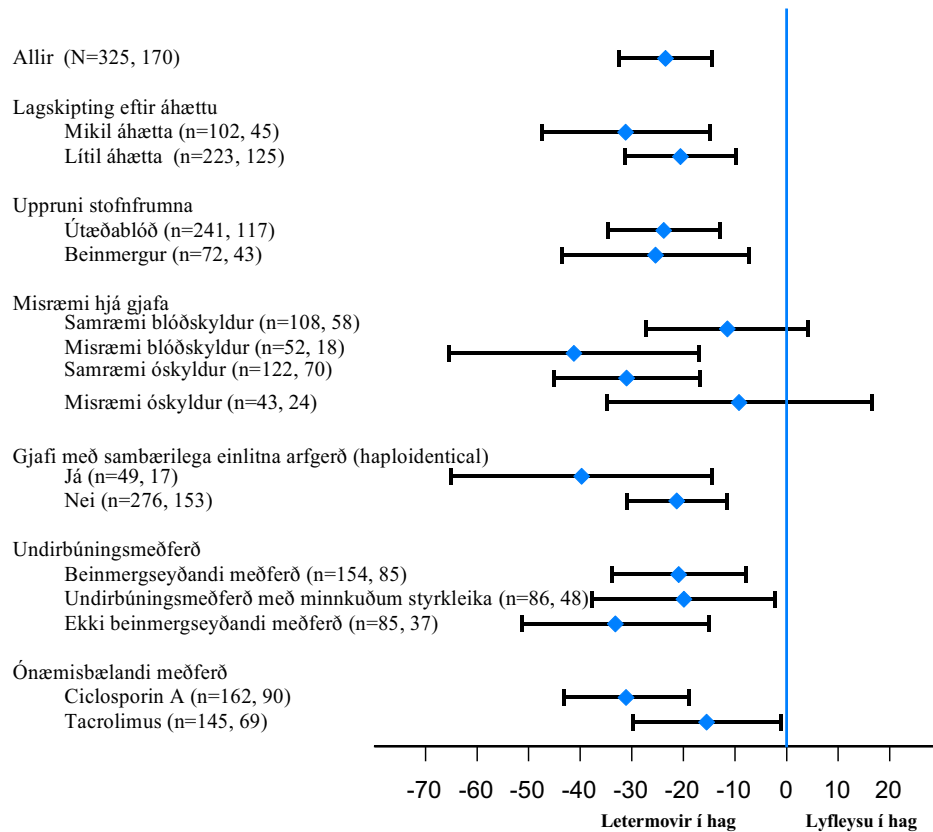
Fjöldi í áhættu			
— Letermovir	325	270	212
- - - Lyfleysa	170	85	70

Enginn munur var á tilvikum eða tíma fram að ígræðslu hjá þeim sem fengu PREVYMIS og þeim sem fengu lyfleysu.

Hjá öllum undirhópunum var verkun letermovir í hag m.a. í undirhópum lítillar og mikillar hættu á endurvirkjun CMV, undirbúningsmeðferða og samhliða ónæmisbælandi meðferða (sjá mynd 2).



**Mynd 2: P001: Forest-graf sem sýnir hlutfall þeirra sem hófu and-CMV PET eða voru með sjúkdóm í marklíffæri af völdum CMV 24 vikum eftir ígræðslu samkvæmt völdum undirhópum (NC=F nálgun, greining á heildarþýði)**



Letermovir – lyfleysa, mismunur (%) og 95% öryggisbil

Þeir sem luku ekki meðferð=meðferðarrestur (NC=F). NC=F nálgun, hjá þeim sem hættu í rannsókninni áður en 24 vikur voru liðnar frá ígræðslu eða niðurstöður vantaði 24 vikum eftir ígræðslu, var talið sem meðferðarrestur.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á PREVYMIS hjá einum eða fleiri undirhópum barna við fyrirbyggjandi meðferð við cytomegalovirusýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum letermovirs hefur verið lýst eftir inntöku og gjöf í bláæð hjá heilbrigðum þátttakendum og þeim sem hafa fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Útsetning fyrir letermoviri jókst meira en í réttu hlutfalli við skammta bæði eftir inntöku og eftir gjöf í bláæð. Verkonarhátturinn er líklega mettun/eigin hömlun á OATP1B1/3.

Hjá heilbrigðum þátttakendum var margfeldismeðaltal AUC við jafnvægi 71.500 ng•klst./ml og  $C_{max}$  13.000 ng/ml eftir inntöku 480 mg af letermoviri einu sinni á dag.

Letermovir náði jafnvægi á 9 til 10 dögum þar sem uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 1,2 og 1,0 fyrir  $C_{max}$ .

Hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu var AUC fyrir letermovir metið með greiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum úr 3. stigs klínískum rannsóknum (sjá töflu 4). Mismunur á útsetningu í meðferðaráætlunum skiptir ekki máli klínískt. Verkun hélst á útsetningarbilinu sem kom fram í P001.

**Tafla 4: Letermovir AUC (ng•klst./ml) gildi hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu**

Meðferð	Miðgildi (90% spábil)*
480 mg til inntöku, án ciclosporins	34.400 (16.900; 73.700)
480 mg í bláæð, án ciclosporins	100.000 (65.300; 148.000)
240 mg til inntöku, með ciclosporini	60.800 (28.700; 122.000)
240 mg í bláæð, með ciclosporini	70.300 (46.200; 106.000)
* Eftirásþá samkvæmt greiningu á lyfjahlvörfum með upplýsingum úr 3. stigs rannsókn	

### Frásog

Letermovir frásogast hratt með miðgildi tíma fram að hámarksþéttni í plasma ( $T_{max}$ ) 1,5 til 3,0 klst. með tveggja fasa minnkun. Hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu var mat á aðgengi letermovirs u.þ.b. 35% eftir inntöku 480 mg letermovirs einu sinni á dag gefið án ciclosporins. Einstaklingsbundinn munur á aðgengi var metinn u.þ.b. 37%.

### *Áhrif ciclosporins*

Hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu jók samhliða gjöf ciclosporins plasmáþéttni letermovirs vegna OATP1B hömlunar. Aðgengi letermovirs var metið u.þ.b. 85% eftir 240 mg af letermoviri til inntöku einu sinni á dag við samhliða gjöf ciclosporins hjá sjúklingum. Ef letermovir er gefið samhliða ciclosporini er ráðlagður skammtur letermovirs 240 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

### *Áhrif fæðu*

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf 480 mg staks skammts af letermoviri til inntöku með venjulegri fitu- og orkuríkri fæðu engin áhrif á heildarútsögn (AUC) og jók hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) letermovirs um u.þ.b. 30%. Letermovir má gefa með eða án matar, eins og gert var í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum var mat á meðaldreifingarrúmmáli við jafnvægi 45,5 l eftir gjöf í bláæð hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Letermovir er mikið bundið plasmapróteinum (98,2%) hjá mönnum, óháð þéttibili (3 til 100 mg/l) sem metið var *in vitro*. Einhver mettun sást við lægri þéttni. Samkvæmt mati *in vitro* er blóð-plasma skipting letermovirs 0,56 og óháð þéttibili (0,1 til 10 mg/l).

Í forklínískum dreifingarrannsóknum dreifist letermovir til líffæra og vefja þannig að mesta þéttni kemur fram í meltingarvegi, gallgöngum og lifur og lítil þéttni í heila.

### Umbrot

Stærstur hluti letermovirtengdra þátta í plasma er óbreytt upphaflega efnið (96,6%). Engin meiriháttar umbrotsefni greinast í plasma. Brotthvarf letermovirs er að hluta til vegna glucurontengingar fyrir tilstilli UGT1A1/1A3.

### Brotthvarf

Meðalgildi lokahelmingunartíma letermovirs er u.þ.b. 12 klst. eftir 480 mg af letermoviri í bláæð hjá heilbrigðum þátttakendum. Aðalbrotthvarfsleið letermovirs er útskilnaður með galli sem og með glucurontengingu. Ferlið er með þátttöku lifrurupptökuferjanna OATP1B1 og 3 og glucurontengingu í kjölfarið sem hvött er af UGT1A1/3.

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum er mat á úthreinsun letermovirs við jafnvægi 4,84 l/klst. eftir gjöf 480 mg í bláæð hjá þeim sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Breytileiki úthreinsunar á milli einstaklinga er metinn vera 24,6%.

### Útskilnaður

Eftir inntöku geislavirks letermovirs endurheimtist 93,3% geislavirkinnar í hægðum. Meirihluti letermovirs skilst út með galli sem óbreytt efni ásamt örlitlu (6% af skammtinum) acyl-glucuronid umbrotsefni í hægðum. Acyl-glucuronid er óstöðugt í hægðum. Útskilnaður letermovirs í þvagi var hverfandi (<2% af skammti).

### Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

#### *Skert lifrarstarfsemi*

AUC fyrir óbundið letermovir var u.þ.b. 81% hærra við meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B [CP-B], stig 7-9) og 4 falt hærra við alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C [CP-C], stig 10-15) samanborið við hjá heilbrigðum þátttakendum. Breytingar á útsetningu fyrir letermoviri hjá þeim sem eru með meðalskerta lifrarstarfsemi hafa ekki klíniska þýðingu.

Gert er ráð fyrir áberandi aukningu á útsetningu fyrir óbundnu letermoviri hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi sem eru einnig með meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

AUC fyrir óbundið letermovir var u.þ.b. 115% hærra við meðalskerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 31,0 til 56,8 ml/mín./1,73m<sup>2</sup>) og 81% hærra við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 11,9 til 28,1 ml/mín./1,73m<sup>2</sup>), samanborið við hjá heilbrigðum þátttakendum. Breytingar á útsetningu fyrir letermoviri vegna meðalskertrar eða alvarlega skertrar nýrnastarfsemi eru ekki taldar skipta máli klínískt. Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi hafa ekki verið rannsakaðir.

#### *Þyngd*

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum er áætlað gildi AUC fyrir letermovir 18,7% lægra hjá þeim sem eru 80-100 kg miðað við þá sem vega 67 kg. Þessi munur hefur ekki klíniska þýðingu.

#### *Kynþáttur*

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum er áætlað gildi AUC fyrir letermovir 33,2% hærra hjá Asíumönnum miðað við hjá hvítum einstaklingum. Þessi breyting hefur ekki klíniska þýðingu.

#### *Kyn*

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum er enginn munur á lyfjahvörfum letermovirs hjá konum og körlum.

#### *Aldraðir*

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum hefur aldur engin áhrif á lyfjahvörf letermovirs. Ekki þarf að aðlaga skammta út frá aldri.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Almenn eiturverkun

Óafturkræf eiturverkun á eistu kom aðeins fram hjá rottum við altæka útsetningu (AUC) sem var  $\geq 3$ -föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn. Þessi eiturverkun einkenndist af hrörnun í sáðpíplum í eistum og sæðisfrumnaeklu og frumuleifum í eistnalyppum, með minnkaðri þyngd eistna og eistnalypa. Engin eiturverkun var á eistu hjá rottum við útsetningu (AUC) sem var svipuð útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta. Eiturverkun á eistu kom ekki fram hjá músum og öpum við stærstu skammta sem voru prófaðir, með allt að 4-falda útsetningu hjá músum og 2-falda útsetningu hjá öpum, miðað við útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta. Þýðing þessa fyrir menn er ekki þekkt.

Þekkt er að hýdroxýprópýlbetadex geti valdið frymisbólumyndun í nýrum hjá rottum við gjöf í bláæð í skömmtum sem eru stærri en 50 mg/kg/sólarhring. Frymisbólur komu fram í nýrum hjá rottum eftir gjöf letermovirs 1.500 mg/kg/sólarhring í bláæð þar sem hjálparefnið var hýdroxýprópýlbetadex sem er sýklódextrín.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum letermovirs.

#### Stökkbreytingar

Letermovir hafði ekki eiturverkun á erfðaefni í röð *in vitro* eða *in vivo* greininga þ.m.t. í greiningu á framköllun stökkbreytinga hjá örverum, litningafrávikum í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum og í *in vivo* örkjarnarannsókn á músum.

#### Æxlun

##### *Frjósemi*

Í rannsóknum á frjósemi og rannsóknum snemma á fósturskeiði hjá rottum hafði letermovir engin áhrif á frjósemi kvendýra. Hjá karlrottum kom minnkuð sæðisþéttni, minnkaður hreyfanleiki sæðisfruma og minnkuð frjósemi fram við altæka útsetningu sem var  $\geq 3$ -falt AUC hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá Almenn eiturverkun).

Hjá öpum sem fengu letermovir var ekkert sem benti til eiturverkana á eistu, byggt á vefjameinafræðilegu mati, mælingu á stærð eista, greiningu á hormónum í blóði (eggbúsörvandi hormón, inhibin B og testosteron) og mati á sæði (sæðisfrumufjöldi, hreyfanleiki og form) við altæka útsetningu sem var u.þ.b. 2-falt AUC hjá mönnum við ráðlagða skammta.

#### Þroski

Hjá rottum kom eiturverkun á móður (þ.m.t. minnkuð þyngdaraukning) fram við 250 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 11-falt AUC við ráðlagða skammta hjá mönnum); minnkuð fósturþyngd ásamt seinkaðri beinmyndun, lítilháttar bjúgmyndun hjá fóstri og aukin tíðni stutts naflastrengs og frávik og vansköpun í hrygg, rifbeinum og mjaðmagrind kom fram hjá afkvæmum. Engin áhrif á móður eða áhrif á þroska komu fram við skammta sem voru 50 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 2,5-falt AUC við ráðlagða skammta hjá mönnum).

Hjá kaninum kom eiturverkun á móður (þ.m.t. dauðsfall og fósturlát) fram við 225 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 2-falt AUC við ráðlagða skammta hjá mönnum); aukin tíðni vanskapana og frávik í hrygg og rifbeinum kom fram hjá afkvæmum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var letermovir gefið ungafullum rottum til inntöku. Engin eiturverkun á þroska kom fram við allt að mestu útsetningu sem var prófuð (2-falt AUC við ráðlagða skammta hjá mönnum).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýlbetadex (sýklódestrín)  
Natríumklóríð  
Natríumhýdroxíð (E524)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

#### Ósamrýmanleg lyf

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn er eðlisfræðilega ósamrýmanlegt amiodaron hýdróklóríði, amphotericin B (liposomal), aztreonami, cefepim hýdróklóríði, ciprofloxacini, ciclosporini, diltiazem hýdróklóríði, filgrastimi, gentamicin súlfati, levofloxacini, linezolidi, lorazepam, midazolam hýdróklóríði, mycophenolat mofetil hýdróklóríði, ondansetroni, palonosetroni.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

#### Ósamrýmanleg efni í innrennslispokum og innrennslisettum

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn er ósamrýmanlegt slöngum í innrennslisettum sem innihalda mýkiefnið díetýlhexýl phthalat (DEHP) og polyuretan.

Lyfið má ekki nota með öðrum efnum sem eru í innrennslispokum og innrennslisettum en kemur fram í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas: 3 ár  
Eftir opnun: Notið tafarlaust

#### Geymsla þynntrar lausnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 48 klst. við 25°C og í 48 klst. við 2 til 8°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C nema þynning hafi verið gerð með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Tegund I (30 ml) glært gler hettuglas með 20 mm flúorhúðuðum klórbútýltappa með álhettu og inniheldur 12 ml (græn hetta) eða 24 ml (dökkblá hetta) af lausn.

Pakkningastærð: 1 hettuglas.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

PREVYMIS hettuglós eru einnota.

### Undirbúningur

Leiðbeiningar um undirbúning og lyfjagjöf eru þær sömu fyrir báða skammtana.

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn verður að þynna fyrir notkun í bláæð.

Skoðið innihald hettuglassins með tilliti til mislitunar og agna fyrir þynningu. PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn er tær, litlaus lausn og getur innihaldið nokkrar háflglærar eða hvítar agnir sem tengjast lyfinu. Ekki á að nota hettuglasið ef lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur annað en nokkrar litlar háflglærar eða hvítar agnir.

Ekki nota PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn með innrennslispokum eða innrennslissettum sem innihalda polyuretan eða mýkiefnið díetýlhexýl phthalat (DEHP). Efni sem eru án phthalata eru einnig án DEHP.

Ekki hrista PREVYMIS hettuglas.

Bætið einu stakskammta hettuglasi (12 ml (240 mg skammtur) eða 24 ml (480 mg skammtur)) með PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn í 250 ml áfylltan innrennslispoka sem inniheldur annaðhvort natríumklóríð 9mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða 5% dextrósa og blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokaum varlega. Ekki hrista.

Eftir þynningu er PREVYMIS lausnin tær og er allt frá því að vera litlaus til gul. Litaafbrigði á þessu bili hafa ekki áhrif á gæði lyfsins. Þynntu lausnina á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Fleygið ef þynnt lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur annað en nokkrar litlar háflglærar eða hvítar agnir. Ef innihaldi hettuglass er bætt út í 250 ml innrennslispoka er endanlegur styrkleiki letermovirs 0,9 mg/ml (fyrir 240 mg skammt) og 1,8 mg/ml (fyrir 480 mg skammt).

### Lyfjagjöf

Sjá kafla 4.2.

Þynnta PREVYMIS lausn verður að gefa um sæfða 0,2 míkron eða 0,22 míkron polyetersulfon (PES) slöngusíu.

### Samrýmanlegar lausnir í bláæð og önnur lyf

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn er samrýmanlegt 0,9% natríumklóríð og 5% dextrósa lausnum.

PREVYMIS á ekki að gefa með sömu bláæðarlínu (eða holnál) og önnur lyf og þynntar samsetningar fyrir utan það sem talið er upp hér á eftir.

### Listi með samrýmanlegum lyfjum þegar PREVYMIS og lyfin\* eru útbúin í 0,9% natríumklóríð lausn

- Ampicillin natríum
- Ampicillin natríum/sulbactam natríum
- Anti-thymocyt globulin
- Caspofungin
- Daptomycin
- Fentanyl citrat
- Fluconazol
- Mannainsúlín
- Magnesium sulfat
- Methotrexat
- Micafungin

\*Sjá samantekt á eiginleikum lyfs til að staðfesta samrýmanleika á samhliðagjöf.

### Listi með samrýmanlegum lyfjum þegar PREVYMIS og lyfin\* eru útbúin í 5% dextrósa lausn

- Amphotericin B (lipid complex) †
- Anidulafungin
- Cefazolin natríum
- Ceftarolin
- Ceftriaxonnatríum
- Doripenem
- Famotidin
- Fólínsýra
- Ganciclovir natríum
- Hydrocortisonnatríum succinat
- Morphinsulfat
- Noradrenalín bitartrat
- Pantoprazol natríum
- Kalíumklóríð
- Kalíumfosfat
- Tacrolimus
- Telavancin
- Tigecyclin

\*Sjá samantekt á eiginleikum lyfs til að staðfesta samrýmanleika á samhliðagjöf.

† Amphotericin B (lipid complex) er samrýmanlegt PREVYMIS. Hins vegar er amphotericin B (liposomal) ósamrýmanlegt (sjá kafla 6.2).

### Samrýmanleg efni í innrennslispokum og innrennslisettum

PREVYMIS er samrýmanlegt efnum í eftirfarandi innrennslispokum og innrennslisettum. Ekki á að nota innrennslispoka eða innrennslisett sem ekki eru í upptalningunni hér á eftir.

#### *Efni í innrennslispoka*

Polyvinylklóríð (PVC), etylen vinyl acetat (EVA) og polyolefin (polypropylen og polyetylen).

#### *Efni í innrennslisettum*

PVC, polyetylen (PE), polybutadien (PBD), silicon gúmmí (SR), styren–butadien copolymer (SBC), styren-butadien-styren copolymer (SBS), polystyren (PS).

#### *Mýkiefni*

Tris (2-etylhexyl) trimellitat (TOTM), butyl benzyl phthalat (BBP).

#### *Holleggir*

Geislaþétt polyuretan.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1245/003

EU/1/17/1245/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. janúar 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
  - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að hámarka fullvissustig sæfingar í framleiðsluferlinu á markaðsleyfishafi að koma á mælingum sem skilgreindar eru í PACMP (post approval change management protocol) í samráði við CHMP m.t.t þróunar, gildingar og innleiðingar lokasæfingar.	31. mars 2025 (PACMP þrep 3)

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 240 mg filmuhúðaðar töflur

### 1. HEITI LYFS

PREVYMIS 240 mg filmuhúðaðar töflur  
letermovir

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg letermovir.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla  
28x1 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku  
Töflurnar skal gleypa heilar með vatni.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/17/1245/001

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PREVYMIS 240 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**

**Þynna fyrir 240 mg filmhúðaðar töflur**

**1. HEITI LYFS**

PREVYMIS 240 mg töflur  
letermovir

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

MSD

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 480 mg filmuhúðaðar töflur

### 1. HEITI LYFS

PREVYMIS 480 mg filmuhúðaðar töflur  
letermovir

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 480 mg letermovir.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur  
28x1 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku  
Töflurnar skal gleypa heilar með vatni.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/17/1245/002

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PREVYMIS 480 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**

**Þynna fyrir 480 mg filmhúðaðar töflur**

**1. HEITI LYFS**

PREVYMIS 480 mg töflur  
letermovir

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

MSD

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 240 mg innrennslisþykkni, lausn

### 1. HEITI LYFS

PREVYMIS 240 mg innrennslisþykkni, lausn  
letermovir

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert 12 ml hettuglas inniheldur 240 mg letermovir.  
Hver ml inniheldur 20 mg letermovir.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur natríum og cyclodextrin.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu, verður að gefa um slöngusú.  
Einnota

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1245/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Miði á hettuglas fyrir 240 mg innrennslisþykkni, lausn**

**1. HEITI LYFS**

PREVYMIS 240 mg sæft þykkni  
letermovir  
i.v., verður að gefa um slöngusú.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

MSD

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 480 mg innrennslisþykkni, lausn

### 1. HEITI LYFS

PREVYMIS 480 mg innrennslisþykkni, lausn  
letermovir

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert 24 ml hettuglas inniheldur 480 mg letermovir.  
Hver ml inniheldur 20 mg letermovir.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur natríum og cyclodextrin.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu, verður að gefa um slöngusú.  
Einnota

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1245/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Miði á hettuglas fyrir 480 mg innrennslisþykkni, lausn**

**1. HEITI LYFS**

PREVYMIS 480 mg sæft þykkni  
letermovir  
i.v., verður að gefa um slöngusíu.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

MSD



## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**PREVYMIS 240 mg filmhúðaðar töflur**

**PREVYMIS 480 mg filmhúðaðar töflur**

letermovir

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um PREVYMIS og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PREVYMIS
3. Hvernig nota á PREVYMIS
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PREVYMIS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um PREVYMIS og við hverju það er notað**

PREVYMIS er lyfseðilsskyllt veirulyf sem inniheldur virka efnið letermovir.

PREVYMIS er lyf ætlað fullorðnum sem hafa nýlega gengist undir beinmergsígræðslu. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum CMV (cytomegaloveira).

CMV er veira sem margir eru með án þess að vita af því. Venjulega er CMV þá í líkamanum án þess að valda skaða. Hins vegar ef ónæmiskerfið er veiklað eftir beinmergsígræðslu er mikil hættu á að veikjast af völdum CMV.

### **2. Áður en byrjað er að nota PREVYMIS**

**Ekki má nota PREVYMIS**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir letermoviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar annað hvort þessara lyfja:
  - pimozid – notað við Tourette heilkenni
  - ergotalkalóíða (t.d. ergotamin og dihydroergotamin) – notað við mígrenihöfuðverk
- ef þú notar eftirtalið jurtalyf:
  - jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Ekki skal nota PREVYMIS ef eitthvað af ofangreindu á við. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en PREVYMIS er notað.

**Ef þú ert að nota PREVYMIS með ciclosporini skaltu ekki nota eftirfarandi lyf:**

- dabigatran – notað við blóðtöppum
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – við háu kólesteróli

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Ef þú tekur einnig lyf við háu kólesteróli (sjá upptalningu á lyfjum í kaflanum „Notkun annarra lyfja samhliða PREVYMIS“ hér á eftir) verður þú að láta lækninn tafarlaust vita ef þú færð vöðvaverki eða

verki sem ekki fæst skýring á, einkum ef þér líður illa eða ert með hita. Ef til vill þarf að skipta um lyf eða breyta skammtinum. Sjá fylgiseðil fyrir önnur lyf sem þú notar varðandi frekari upplýsingar.

Þörf getur verið á viðbótar blóðþrúfum til að fylgjast með eftirfarandi lyfjum:

- Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazol

### **Börn og unglingar**

PREVYMIS er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að PREVYMIS hefur ekki verið rannsakað hjá þeim aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða PREVYMIS**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að PREVYMIS getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun PREVYMIS. Læknirinn eða lyfjafræðingur segja þér hvort öruggt sé að nota PREVYMIS með öðrum lyfjum.

Sum lyf **má ekki nota** með PREVYMIS (sjá upptalningu undir „Ekki má nota PREVYMIS“).

Það eru önnur lyf sem **má ekki nota** með PREVYMIS og ciclosporini (sjá upptalningu undir „Ef þú ert að nota PREVYMIS með ciclosporini skaltu ekki nota eftirfarandi lyf:“).

Einnig skaltu láta lækninn vita ef eitthvert eftirfarandi lyfja er notað. Það er vegna þess að læknirinn getur þurft að skipta um lyf eða breyta skömmtum þeirra:

- alfentanil – við miklum verkjum
- fentanyl – við miklum verkjum
- quinidine – við óeðlilegum hjartslætti
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus – notuð til að koma í veg fyrir höfnun eftir ígræðslu
- voriconazol – við sveppasýkingum
- statín t.d. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – við háu kólesteróli
- glyburid, repaglinid – við háum blóðsykri
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin – við flogum eða krömpum
- dabigatran, warfarin – notað til blóðþynningar eða vegna blóðtappa
- midazolam – róandi lyf
- amiodaron - notað til að leiðrétta óreglulegan hjartslátt
- getnaðarvarnarhormón til inntöku – til að fyrirbyggja þungun
- omeprazol, pantoprazol – við magasári og öðrum magavandamálum
- nafcillin - við bakteríusýkingum
- rifabutin, rifampicin - við mycobakteríusýkingum
- thioridazin - við geðsjúkdómum
- bosentan - við lungnaháþrýstingi
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir - við HIV sýkingum
- modafinil - til að efla vökuvitund

Þú getur beðið lækninn eða lyfjafræðing um lista yfir lyf sem geta milliverkað við PREVYMIS.

### **Meðganga**

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. PREVYMIS er ekki ráðlagt á meðgöngu. Þetta er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað á meðgöngu og ekki er vitað hvort PREVYMIS sé skaðlegt barninu á meðgöngu.

### **Brjóstgjöf**

Ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð skaltu láta lækninn vita áður en þú byrjar að nota lyfið. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð meðan PREVYMIS er tekið. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort PREVYMIS skiljist út í brjóstamjólk og nái til barnsins.

### **Akstur og notkun véla**

PREVYMIS getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“, síðar). Sumir sjúklingar hafa greint frá þreytu (mikilli þreytu) eða svima (tilfinning um að þú snúist) meðan á meðferð með PREVYMIS stendur. Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum áhrifum skaltu ekki aka eða nota vélar fyrr en það er liðið hjá.

### **PREVYMIS inniheldur laktósa**

PREVYMIS inniheldur laktósaeinhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### **PREVYMIS inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á PREVYMIS**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hve mikið á að taka**

Ráðlagður skammtur af PREVYMIS er ein 480 mg tafla á dag. Ef þú tekur einnig ciclosporin minnkar læknirinn PREVYMIS skammtinn í eina 240 mg töflu á dag.

- PREVYMIS á að taka á sama tíma dagsins, dag hvern.
- Það má taka með eða án matar.

### **Hvernig er það tekið**

- Töflurnar á að gleypa heilar með nægu vatni. Töflurnar má ekki brjóta, mylja eða tyggja.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur stærri skammt af PREVYMIS en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

### **Ef gleymist að nota PREVYMIS**

Mjög mikilvægt er að missa ekki úr eða sleppa skammti af PREVYMIS.

- Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og munað er eftir því. Ef stutt er í næsta skammt á þó að sleppa skammtinum sem gleymdist. Næsti skammtur er tekinn á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.
- Ef þú ert ekki viss um hvað á að gera skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

### **Ef hætt er að nota PREVYMIS**

Ekki hætta notkun PREVYMIS án þess að tala fyrst við lækinn. Ekki verða uppiskroppa með PREVYMIS. Þannig eru mestar líkur á að koma í veg fyrir veikindi af völdum CMV eftir beinmergsígræðslu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Algengar:** geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- niðurgangur
- ógleði
- uppköst

**Sjaldgæfar:** geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ofnæmi – einkennin geta meðal annars verið hvæsandi öndun, öndunarerfiðleikar, útbrot eða ofsakláði, kláði, þroti
- lystarleysi
- breytt bragðskyn
- höfuðverkur
- svimatilfinning (svimi)
- kviðverkir
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (þ.e. hækkuð gildi lifrarendsíma)
- vöðvakrampi
- hátt kreatínín í blóði sem kemur fram í blóðprófum
- mikil þreytutilfinning
- þroti á höndum og fótum.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á PREVYMIS**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **PREVYMIS inniheldur**

Virka innihaldsefnið er letermovir. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg letermovir eða 480 mg letermovir.

Önnur innihaldsefni eru:

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460), natríumkroskarmellósi (E468), povidon (E1201), vatnsfrí kísilkvoða (E551), magnesíumsterat (E470b).

#### Filmuhúð

Laktósaeinhýdrat, hypromellósi (E464), titantvíoxíð (E171), triacetín (E1518), gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (aðeins 480 mg töflur) (E172), karnaubavax (E903). Sjá kafla 2 „PREVYMIS inniheldur laktósa“ og „PREVYMIS inniheldur natríum“.

### Lýsing á útliti PREVYMIS og pakkingastærðir

PREVYMIS 240 mg filmuhúðuð tafla („tafla“) er gul, sporöskjulaga með „591“ á annarri hliðinni og kennimerki fyrirtækisins á hinn hliðinni. Taflan er 16,5 mm löng og 8,5 mm breið.

PREVYMIS 480 mg filmuhúðuð tafla („tafla“) er bleik, sporöskjulaga, tvíkupt með „595“ á annarri hliðinni og kennimerki fyrirtækisins á hinn hliðinni. Taflan er 21,2 mm löng og 10,3 mm breið.

28x1 töflurnar eru í öskju með rifgötuðum stakskammtaþynnum úr polyamid/ál/PVC – áli (alls 28 töflur).

#### Markaðsleyfishafi

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

#### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

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

#### España

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

#### Polska

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 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

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

**Bretland (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**PREVYMIS 240 mg innrennslisþykkni, lausn**

**PREVYMIS 480 mg innrennslisþykkni, lausn**

letermovir

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um PREVYMIS og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PREVYMIS
3. Hvernig nota á PREVYMIS
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PREVYMIS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um PREVYMIS og við hverju það er notað**

PREVYMIS er lyfseðilsskylt veirulyf sem inniheldur virka efnið letermovir.

PREVYMIS er lyf ætlað fullorðnum sem hafa nýlega gengist undir beinmergsígræðslu. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum CMV (cytomegaloveira).

CMV er veira sem margir eru með án þess að vita af því. Venjulega er CMV þá í líkamanum án þess að valda skaða. Hins vegar ef ónæmiskerfið er veiklað eftir beinmergsígræðslu er mikil hættu á að veikjast af völdum CMV.

### **2. Áður en byrjað er að nota PREVYMIS**

**Ekki má nota PREVYMIS**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir letermoviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar annað hvort þessara lyfja:
  - pimozid – notað við Tourette heilkenni
  - ergotalkalóíða (t.d. ergotamin og dihydroergotamin) – notað við mígrenihöfuðverk
- ef þú notar eftirtalið jurtalyf:
  - jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Ekki skal nota PREVYMIS ef eitthvað af ofangreindu á við. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en PREVYMIS er notað.

**Ef þú ert að nota PREVYMIS með ciclosporini skaltu ekki nota eftirfarandi lyf:**

- dabigatran – notað við blóðtöppum
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – við háu kólesteróli

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Ef þú tekur einnig lyf við háu kólesteróli (sjá upptalningu á lyfjum í kaflanum „Notkun annarra lyfja samhliða PREVYMIS“ hér á eftir) verður þú að láta lækninn tafarlaust vita ef þú færð vöðvaverki eða verki sem ekki fæst skýring á, einkum ef þér líður illa eða ert með hita. Ef til vill þarf að skipta um lyf eða breyta skammtinum. Sjá fylgiseðil fyrir önnur lyf sem þú notar varðandi frekari upplýsingar.



Þörf getur verið á viðbótar blóðprufum til að fylgjast með eftirfarandi lyfjum:

- Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus
- Voriconazol

### **Börn og unglingar**

PREVYMIS er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að PREVYMIS hefur ekki verið rannsakað hjá þeim aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða PREVYMIS**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að PREVYMIS getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun PREVYMIS. Læknirinn eða lyfjafræðingur segja þér hvort öruggt sé að nota PREVYMIS með öðrum lyfjum.

Sum lyf **má ekki nota** með PREVYMIS (sjá upptalningu undir „Ekki má nota PREVYMIS“).

Það eru önnur lyf sem **má ekki nota** með PREVYMIS og ciclosporini (sjá upptalningu undir „Ef þú ert að nota PREVYMIS með ciclosporini skaltu ekki nota eftirfarandi lyf:“).

Einnig skaltu láta lækinn vita ef eitthvert eftirfarandi lyfja er notað. Það er vegna þess að læknirinn getur þurft að skipta um lyf eða breyta skömmtum þeirra:

- alfentanil – við miklum verkjum
- fentanyl – við miklum verkjum
- quinidine – við óeðlilegum hjartslætti
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus – notuð til að koma í veg fyrir höfnun eftir ígræðslu
- voriconazol – við sveppasýkingum
- statín t.d. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – við háu kólesteróli
- glyburid, repaglinid – við háum blóðsykri
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin – við flogum eða krömpum
- dabigatran, warfarin – notað til blóðþynningar eða vegna blóðtappa
- midazolam – róandi lyf
- amiodaron - notað til að leiðrétta óreglulegan hjartslátt
- getnaðarvarnarhormón til inntöku – til að fyrirbyggja þungun
- omeprazol, pantoprazol – við magasári og öðrum magavandamálum
- nafcillin - við bakteríusýkingum
- rifabutin, rifampicin - við mycobakteríusýkingum
- thioridazin - við geðsjúkdómum
- bosentan - við lungnaháþrýstingi
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir - við HIV sýkingum
- modafinil - til að efla vökuvitund

Þú getur beðið lækinn eða lyfjafræðing um lista yfir lyf sem geta milliverkað við PREVYMIS.

### **Meðganga**

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. PREVYMIS er ekki ráðlagt á meðgöngu. Þetta er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað á meðgöngu og ekki er vitað hvort PREVYMIS sé skaðlegt barninu á meðgöngu.

### **Brjóstgjöf**

Ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð skaltu láta lækinn vita áður en þú byrjar að nota lyfið. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð meðan PREVYMIS er tekið. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort PREVYMIS skiljist út í brjóstamjólki og nái til barnsins.

### **Akstur og notkun véla**

PREVYMIS getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir, síðar). Sumir sjúklingar hafa greint frá þreytu (mikilli þreytu) eða svima

(tilfinning um að þú snúist) meðan á meðferð með PREVYMIS stendur. Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum áhrifum skaltu ekki aka eða nota vélar fyrr en það er liðið hjá.

### **PREVYMIS inniheldur natríum**

PREVYMIS inniheldur natríum. Ef þú ert á saltskertu fæði skaltu hafa samband við lækinn áður en lyfið er gefið.

Hvert 240 mg hettuglas inniheldur 23 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 1,15% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

Hvert 480 mg hettuglas inniheldur 46 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 2,30% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

### **PREVYMIS inniheldur sýklódextrín**

Hver 240 mg skammtur (12 ml hettuglas) lyfsins inniheldur 1.800 mg sýklódextrín.

Hver 480 mg skammtur (24 ml hettuglas) lyfsins inniheldur 3.600 mg sýklódextrín.

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm skaltu ræða við lækinn áður en þú færð lyfið.

## **3. Hvernig nota á PREVYMIS**

Ráðlagður skammtur af PREVYMIS er 480 mg einu sinni á dag. Ef þú tekur einnig ciclosporin minnkar lækinn PREVYMIS skammtinn í 240 mg einu sinni á dag.

PREVYMIS er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð á um það bil 1 klst.

Þú færð PREVYMIS einu sinni á dag.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú heldur að þú hafir fengið of mikið af PREVYMIS skaltu tafarlaust láta lækinn vita.

### **Ef þú missir af áætluðum tíma til að fá PREVYMIS**

Mjög mikilvægt er að missa ekki úr eða sleppa skammti af PREVYMIS.

- Ef þú missir af tíma til að fá PREVYMIS skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn og fá nýjan tíma.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Algengar:** geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- niðurgangur
- ógleði
- uppköst

**Sjaldgæfar:** geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ofnæmi – einkennin geta meðal annars verið hvæsandi öndun, öndunarerfiðleikar, útbrot eða ofsakláði, kláði, þroti
- lystarleysi
- breytt bragðskyn
- höfuðverkur
- svimatilfinning (svimi)
- kviðverkir
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

- vöðvakrampi
- hátt kreatínín í blóði sem kemur fram í blóðþrófum (þ.e. hækkuð gildi lifrarensíma)
- mikil þreytutilfinning
- þroti á höndum og fótum.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á PREVYMIS

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 48 klst. við 25°C og í 48 klst. við 2 til 8°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C nema þynning hafi verið gerð með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

Afgangs innrennislislausn á að fleygja.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### PREVYMIS inniheldur

Virka innihaldsefnið er letermovir. Hvert hettuglas inniheldur 240 mg eða 480 mg letermovir. Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg.

Önnur innihaldsefni eru: hýdroxýprópýlbetadex (sýklódextrín), natríumklóríð, natríumhýdroxíð (E524), vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „PREVYMIS inniheldur natríum” og „PREVYMIS inniheldur sýklódextrín”.

### Lýsing á útliti PREVYMIS og pakkningastærðir

PREVYMIS 240 mg og 480 mg innrennislisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær litlaus vökvi og getur innihaldið nokkrar litlar háflglærar eða hvítar agnir sem tengjast lyfinu.

240 mg og 480 mg innrennislisþykkni, lausn er í glærum glerhettuglösum. Hvert hettuglas er í öskju.

#### Markaðsleyfishafi

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

#### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska:**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

medinfo\_ireland@merck.com

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

#### **Slovenská republika**

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

#### **Italia**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Κύπρος**

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

#### **Sverige**

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

#### **Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

#### **Bretland (Northern Ireland)**

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

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um gjöf PREVYMIS innrennslisþykkni, lausnar

PREVYMIS hettuglös með innrennslisþykkni, lausn eru einnota. Fleygið ónotuðu lyfi.

#### Lyfjagjöf um sæfða 0,2 eða 0,22 míkron PES slöngusíu

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn getur innihaldið nokkrar litlar háflglærar eða hvítar agnir sem tengjast lyfinu. Lyfjagjöf þynntrar PREVYMIS lausnar krefst alltaf notkunar sæfðrar 0,2 míkron eða 0,22 míkron PES slöngusíu, óháð því hvort agnir sem tengjast lyfinu eru sjáanlegar í hettuglasinu eða í þynntri lausninni.

#### Undirbúningur

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn verður að þynna fyrir notkun í bláæð. Leiðbeiningar um undirbúning og lyfjagjöf eru þær sömu fyrir báða skammtana.

- Skoðið innihald hettuglassins með tilliti til mislitunar og agna fyrir þynningu. PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn er tær, litlaus lausn og getur innihaldið nokkrar háflglærar eða hvítar agnir sem tengjast lyfinu.
- Ekki á að nota hettuglasið ef lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur annað en nokkrar litlar háflglærar eða hvítar agnir.
- Ekki nota PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn með innrennslispökum eða innrennslissettum sem innihalda polyuretan eða mýkiefnið díetýlhexýl phthalat (DEHP). Efni sem eru án phthalata eru einnig án DEHP.
- Ekki hrista PREVYMIS hettuglas.

- Bætið einu stakskammta hettuglasi (12 ml (240 mg skammtur) eða 24 ml (480 mg skammtur)) af PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn í 250 ml áfylltan innrennslispoka sem inniheldur 0,9% natriumklóríð eða 5% dextrósa og blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokaum varlega. Ekki hrista.
- Eftir þynningu er PREVYMIS lausnin tær og er allt frá því að vera litlaus til gul. Litaafbrigði á þessu bili hafa ekki áhrif á gæði lyfsins. Þynntu lausnina á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Fleygið ef þynnt lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur annað en nokkrar litlar hálfglærar eða hvítar agnir. Ef innihaldi hettuglass er bætt út í 250 ml innrennslispoka er endanlegur styrkleiki letermovirs 0,9 mg/ml (fyrir 240 mg skammt) og 1,8 mg/ml (fyrir 480 mg skammt).

### Lyfjagjöf

- Þynnta lausnina verður að gefa um sæfða 0,2 míkron eða 0,22 míkron PES slöngusíu.
- Ekki gefa þynnta lausnina um aðra síu en 0,2 míkron eða 0,22 míkron PES slöngusíu.
- Gefið eingöngu með innrennsli í bláæð. Má ekki gefa með inndælingu í bláæð.
- Eftir þynningu á heildartíminn við gjöf PREVYMIS með innrennsli í bláæð með út- eða miðlægum bláæðarlegg að vera u.þ.b. 60 mínútur. Allt innihald innrennslispokans er gefið.

### Samrýmanlegar lausnir í bláæð og önnur lyf

- PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn er samrýmanlegt 0,9% natriumklóríð og 5% dextrósa lausnum.
- Samrýmanleg lyf eru talin upp hér á eftir.
- Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp hér á eftir.
- PREVYMIS á að ekki að gefa með sömu bláæðarlínu (eða holnál) og önnur lyf og þynntar samsetningar fyrir utan það sem talið er upp hér á eftir.

### **Listi með samrýmanlegum lyfjum þegar PREVYMIS og lyfin\* eru útbúin í 0,9% natriumklóríð lausn**

- |  |                    |
|--|--------------------|
| • Ampicillin natriúm                   | • Fluconazol       |
| • Ampicillin natriúm/sulbactam natriúm | • Mannainsúlín     |
| • Anti-thymocyt globulín               | • Magnesium sulfat |
| • Caspofungin                          | • Methotrexat      |
| • Daptomycin                           | • Micafungin       |
| • Fentanyl citrat                      |                    |

\*Sjá samantekt á eiginleikum lyfs til að staðfesta samrýmanleika á samhliðagjöf.

### **Listi með samrýmanlegum lyfjum þegar PREVYMIS og lyfin\* eru útbúin í 5% dextrósa lausn**

- |                                    |                                 |
|------------------------------------|---------------------------------|
| • Amphotericin B (lipid complex) † | • Hydrocortisonnatriúm succinat |
| • Anidulafungin                    | • Morphinsulfat                 |
| • Cefazolin natriúm                | • Noradrenalín bitartrat        |
| • Ceftarolin                       | • Pantoprazol natriúm           |
| • Ceftriaxon natriúm               | • Kalíumklóríð                  |
| • Doripenem                        | • Kalíumfosfat                  |
| • Famotidin                        | • Tacrolimus                    |
| • Fólínsýra                        | • Telavancin                    |
| • Ganciclovir natriúm              | • Tigecyclin                    |

\*Sjá samantekt á eiginleikum lyfs til að staðfesta samrýmanleika á samhliðagjöf.

†Amphotericin B (lipid complex) er samrýmanlegt PREVYMIS. Hins vegar er amphotericin B (liposomal) ósamrýmanlegt (sjá kafla 6.2).

### Samrýmanleg efni í innrennslispokum og innrennslisettum

PREVYMIS er samrýmanlegt eftirfarandi efnum í innrennslispokum og innrennslisettum. Ekki á að nota innrennslispoka eða innrennslisett sem ekki eru í upptalningunni hér á eftir.

*Efni í innrennslispoka*

Polyvinylklóríð (PVC), etylen vinyl acetat (EVA) og polyolefin (polypropylen og polyetylen).

*Efni í innrennslisettum*

PVC, polyetylen (PE), polybutadien (PBD), silicon gúmmí (SR), styren–butadien copolymer (SBC), styren-butadien-styren copolymer (SBS), polystyren (PS).

*Mýkiefni*

Tris (2-etylhexyl) trimellitat (TOTM), butyl benzyl phthalat (BBP).

*Holleggir*

Geislaþétt polyuretan.

Ósamrýmanleg lyf

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn er eðlisfræðilega ósamrýmanlegt amiodaron hýdróklóríði, amphotericin B (liposomal), aztreonami, cefepim hýdróklóríði, ciprofloxacini, ciclosporini, diltiazem hýdróklóríði, filgrastim, gentamicin súlfati, levofloxacini, linezolidi, lorazepam, midazolam hýdróklóríði, mycophenolat mofetil hýdróklóríði, ondansetroni, palonosetroni.

Ósamrýmanleg efni í innrennslispokum og innrennslisettum

PREVYMIS innrennslisþykkni, lausn er ósamrýmanlegt slöngum í innrennslisettum sem innihalda mýkiefnið díetylhexýl-phthalat (DEHP) og polyuretan.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.