

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete
PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg letermovirja.

PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 480 mg letermovirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 240 mg filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Ena 480 mg filmsko obložena tableta vsebuje 6,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete

Rumena, ovalna tableta, velikosti 16,5 mm x 8,5 mm, z vtisnjeno oznako "591" na eni in logotipom podjetja na drugi strani tablete.

PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete

Roza, ovalna, bikonveksna tableta, velikosti 21,2 mm x 10,3 mm, z vtisnjeno oznako "595" na eni in logotipom podjetja na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREVYMIS je indicirano za preprečevanje reaktivacije okužbe s citomegalovirusom (CMV) in citomegalovirusne bolezni pri odraslih, CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protivirusnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom PREVYMIS mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, pri katerih je bila opravljena alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic.

Odmerjanje

Zdravilo PREVYMIS je na voljo tudi v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje (240 mg in 480 mg).

Tablete zdravila PREVYMIS in koncentrat za raztopino za infundiranje zdravila PREVYMIS se po presoji zdravnika lahko uporabljajo medsebojno zamenljivo, pri čemer odmerka ni treba prilagajati.

Priporočeni odmerek zdravila PREVYMIS je ena 480 mg tableta na dan.

Zdravljenje z zdravilom PREVYMIS je treba začeti po HSCT. Zdravilo PREVYMIS se lahko začne uporabljati na dan presaditve in najkasneje 28 dni po presaditvi. Zdravilo PREVYMIS se lahko začne uporabljati pred vsaditvijo ali po njej. Profilaktično zdravljenje z zdravilom PREVYMIS se mora nadaljevati 100 dni po presaditvi.

Varnosti in učinkovitosti letermovirja za uporabo več kot 100 dni v kliničnih preskušanjih niso raziskali. Dolgotrajna profilaksa z letermovirjem, ki traja več kot 100 dni po presaditvi, lahko koristi nekaterim bolnikom z visokim tveganjem za pozno reaktivacijo okužbe s CMV (glejte poglavje 5.1). Pri profilaktičnem zdravljenju z letermovirjem, ki traja več kot 100 dni, je treba skrbno ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem.

Prilagoditev odmerka

Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek zdravila PREVYMIS zmanjšati na 240 mg na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- Če se zdravljenje s ciklosporinom uvede po začetku zdravljenja z zdravilom PREVYMIS, je treba naslednji odmerek zdravila PREVYMIS zmanjšati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS prekine, je treba naslednji odmerek zdravila PREVYMIS povečati na 480 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visokih vrednosti ciklosporina začasno prekine, odmerka zdravila PREVYMIS ni treba prilagoditi.

Izpuščeni odmerek

Bolnikom je treba naročiti, da morajo pozabljeni odmerek zdravila PREVYMIS vzeti takoj, ko se na to spomnijo. Če je že čas za naslednji odmerek, naj pozabljeni odmerek izpustijo in nadaljujejo z jemanjem zdravila ob običajnem času. Bolniki ne smejo podvojiti naslednjega odmerka ali vzeti večjega odmerka od predpisanega.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka zdravila PREVYMIS glede na starost ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) do zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter prilagoditev odmerka zdravila PREVYMIS ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) uporaba zdravila PREVYMIS ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Kombinirana okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic uporaba zdravila PREVYMIS ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic se prilagoditve odmerka zdravila PREVYMIS ne priporoča. Za bolnike s končno ledvično odpovedjo (ESRD – End Stage Renal Disease) na dializi ali brez nje priporočil za odmerjanje ne moremo podati. Učinkovitost in varnost pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista bili dokazani.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila PREVYMIS pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Tableto je treba pogoltniti celo. Lahko se jo vzame s hrano ali brez nje. Tablete se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s pimozidom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z ergot alkaloidi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba letermovirja s ciklosporinom:

uporaba dabigatrana, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina ali pitavastatina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje CMV DNA

Varnost in učinkovitost letermovirja sta bili dokazani pri bolnikih z negativnim rezultatom testa CMV DNA pred začetkom profilakse. Vrednost CMV DNA so do 14. tedna po presaditvi spremljali enkrat na teden, nato pa na vsaka dva tedna do 24. tedna. V primerih klinično pomembne CMV DNA-emije ali CMV-bolezni so profilakso z letermovirjem prekinili in uvedli standardno predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali zdravljenje CMV-bolezni. Pri bolnikih, pri katerih se je profilaksa z letermovirjem že začela in je bil naknadno ugotovljen pozitiven izhodiščni test CMV DNA, se, če niso izpolnjena merila za uvedbo predbolezenskega zdravljenja, profilaksa lahko nadaljuje (glejte poglavje 5.1).

Tveganje za neželene učinke ali zmanjšanje terapevtskega učinka zaradi medsebojnega delovanja med zdravili

Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS in določenih zdravil lahko pride do znanega ali potencialno pomembnega medsebojnega delovanja. Nekatero od interakcij lahko povzročijo:

- možne klinično pomembne neželene učinke zaradi večje izpostavljenosti sočasno uporabljenim zdravilom ali letermovirju,
- pomembno zmanjšanje plazemske koncentracije sočasno uporabljenega zdravila, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek.

Za ukrepe za preprečevanje ali obvladovanje teh znanih ali potencialno pomembnih interakcij med zdravili, vključno s priporočili za odmerjanje, glejte preglednico 1 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Interakcije z zdravili

Zdravilo PREVYMIS je treba uporabljati previdno skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A z ozko terapevtsko širino (npr. alfentanil, fentanil in kinidin), saj se pri sočasni uporabi lahko poveča plazemska koncentracija substratov za CYP3A. Priporočljivo je skrbno spremljanje in/ali prilagoditev odmerkov sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Na splošno je prva dva tedna po začetku ali koncu zdravljenja z letermovirjem pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja priporočljivo pogostejše spremljanje ciklosporina, takrolimusa in sirolimusa (glejte poglavje 4.5).

Letermovir je zmerni induktor encimov in prenašalcev. Zaradi indukcije se lahko zmanjša plazemska koncentracija nekaterih zdravil, ki se presnavljajo ali prenašajo s temi encimi/prenašalci (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) vorikonazola.

Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana.

Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OATP1B1/3, kot so številni statini (glejte poglavje 4.5 in preglednico 1).

Pomožne snovi

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošne informacije o razlikah v izpostavljenosti pri različnih režimih zdravljenja z letermovirjem

- Ocenjena plazemska izpostavljenost letermovirju se razlikuje glede na režim njegove uporabe (glejte preglednico v poglavju 5.2). Klinične posledice interakcij letermovirja so zato odvisne od režima uporabe letermovirja in od tega ali se letermovir uporablja v kombinaciji s ciklosporinom ali ne.
- Pri sočasni uporabi ciklosporina in letermovirja lahko pride do izrazitejših ali dodatnih učinkov kot pri uporabi letermovirja samega (glejte preglednico 1).

Vpliv drugih zdravil na letermovir

Letermovir se *in vivo* izloča z žolčem in glukuronidacijo. Relativni pomen teh poti ni znan. Obe poti izločanja vključujeta aktivni vnos v hepatocit s pomočjo jetrnih vnosnih prenašalcev OATP1B1/3. Po vnosu se letermovir glukuronidira s pomočjo UGT1A1 in 3. Kaže, da je letermovir podvržen tudi s P-gp in BCRP posredovanemu efluksu v jetrih in črevesu (glejte poglavje 5.2).

Induktorji encimov, s katerimi se presnavljajo zdravila, ali induktorji prenašalcev zdravil

Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS (s ciklosporinom ali brez) z močnimi in zmernimi induktorji prenašalcev (npr. P-gp) in/ali encimov (npr. UGT) ni priporočljiva, saj lahko vodi do subterapevtske izpostavljenosti letermovirju (glejte preglednico 1).

- Primeri močnih induktorjev so: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), rifabutin in fenobarbital.
- Primeri zmernih induktorjev so: tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz in etravirin.

Sočasna uporaba z rifampicinom je povzročila začetno povečanje plazemske koncentracije letermovirja (zaradi zavrtja OATP1B1/3 in/ali P-gp), ki ni klinično pomembno, čemur je sledilo klinično pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij letermovirja (zaradi indukcije P-gp/UGT) pri nadaljnji sočasni uporabi rifampicina (glejte preglednico 1).

Dodatni vplivi drugih zdravil na letermovir, v povezavi s sočasno uporabo s ciklosporinom

Zaviralci OATP1B1 ali 3

Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS z zdravili, ki so zaviralci prenašalcev OATP1B1/3, se plazemske koncentracije letermovirja lahko povečajo. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja sočasno s

ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3), je priporočeni odmerek zdravila PREVYMIS 240 mg enkrat na dan (glejte preglednico 1 ter poglavji 4.2 in 5.2). Previdnost se priporoča, kadar se pri zdravljenju z letermovirjem v kombinaciji s ciklosporinom uporabijo še drugi zaviralci OATP1B1/3. - Primeri zaviralcev OATP1B1 so: gemfibrozil, eritromicin, klaritromicin in nekateri zaviralci proteaze (atazanavir, simeprevir).

Zaviralci P-gp/BCRP

Rezultati *in vitro* kažejo, da je letermovir substrat za P-gp/BCRP. Spremembe plazemskih koncentracij letermovirja zaradi zaviranja P-gp/BCRP z itrakonazolom niso bile klinično pomembne.

Vpliv letermovirja na druga zdravila

Zdravila, ki se v glavnem izločajo s presnovo ali aktivnim transportom

Letermovir je na splošno induktor encimov in prenašalcev *in vivo*. Razen če določene encime ali prenašalce tudi zavira (glejte v nadaljevanju), lahko pričakujemo indukcijo. Letermovir lahko tako povzroči zmanjšanje plazemske izpostavljenosti in verjetno zmanjšano učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil, ki se izločajo v glavnem s presnovo ali aktivnim transportom.

Obseg indukcijskega učinka je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin.

Popoln indukcijski učinek se lahko pričakuje po 10-14 dneh zdravljenja z letermovirjem. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije.

Letermovir je *in vitro* zaviralec CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 in OAT3 pri *in vivo* pomembnih koncentracijah. Na voljo so študije, izvedene *in vivo*, v katerih so, poleg na CYP2C19, raziskali tudi neto učinek na CYP3A4, P-gp in OATP1B1/3. Neto učinek *in vivo* na druge navedene encime in prenašalce ni znan. Podrobne informacije so predstavljene v nadaljevanju. Ni znano, ali letermovir vpliva na izpostavljenost piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B in micafunginu. Možnih interakcij med letermovirjem in temi zdravili niso raziskali. Obstaja teoretično tveganje za zmanjšanje izpostavljenosti zaradi indukcije, vendar pa obseg učinka in posledično klinični pomen trenutno ni znan.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A

Letermovir je *in vivo* zmeren zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS s peroralnim midazolamom (substrat za CYP3A) so se plazemske koncentracije midazolama povečale za 2-3-krat. Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

- Primeri takšnih zdravil so: določeni imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), zaviralci HMG-CoA reduktaze in amiodaron (glejte preglednico 1). Uporaba pimozida in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Obseg zaviralnega učinka CYP3A je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega, ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin.

Zaradi časovno odvisnega zaviranja in sočasne indukcije je neto zaviralni učinek encima lahko dosežen šele po 10-14 dneh. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije. Po končanem zdravljenju zaviralni učinek izzveni po 10-14 dneh. V primeru uvedbe spremljanja, se le-to priporoča v prvih 2 tednih po začetku in koncu zdravljenja z letermovirjem (glejte poglavje 4.4), pa tudi v primeru spremembe poti uporabe letermovirja.

Zdravila, ki se prenašajo z OATP1B1/3

Letermovir je zaviralec prenašalcev OATP1B1/3. Pri uporabi zdravila PREVYMIS se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati za OATP1B1/3.

- Primeri takšnih zdravil so: zaviralci reduktaze HMG-CoA, feksofenadin, repaglinid in gliburid (glejte preglednico 1). Pri režimu uporabe letermovirja brez ciklosporina je učinek izrazitejši pri intravenski kot pri peroralni uporabi letermovirja.

Obseg zaviranja OATP1B1/3 sočasno uporabljenih zdravil bo verjetno večji, če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3). To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za OATP1B1/3 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9 in/ali CYP2C19

Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS in vorikonazola (substrat za CYP2C19) so se plazemske koncentracije vorikonazola izrazito zmanjšale, kar kaže, da je letermovir induktor CYP2C19. Verjetno gre tudi za indukcijo CYP2C9. Letermovir lahko zmanjša izpostavljenost substratom za CYP2C9 in/ali CYP2C19, kar lahko povzroči subterapevtske vrednosti.

- Primeri takšnih zdravil so: varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin in tolbutamid (glejte preglednico 1).

Pričakuje se, da bo učinek manj izrazit pri peroralni uporabi letermovirja brez ciklosporina, kot pri intravenski uporabi letermovirja s ciklosporinom ali brez njega ali peroralni uporabi letermovirja s ciklosporinom. To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za CYP2C9 ali CYP2C19 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem. Glede časovnega poteka interakcije glejte tudi splošne informacije o indukciji, navedene zgoraj.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8

Letermovir *in vitro* zavira CYP2C8, na osnovi svojega indukcijskega potenciala pa lahko tudi inducira CYP2C8. Neto učinek *in vivo* ni znan.

- Primer zdravila, ki se v glavnem izloča s pomočjo CYP2C8, je repaglinid (glejte preglednico 1). Sočasna uporaba repaglinida in letermovirja, s ciklosporinom ali brez njega, ni priporočljiva.

Zdravila, ki se v črevesju prenašajo s P-gp

Letermovir je induktor črevesnega P-gp. Pri uporabi zdravila PREVYMIS se lahko klinično pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se v pomembnem obsegu prenašajo s P-gp v črevesju, kot sta dabigatran in sofosbuvir.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6 ali UGT1A1 ali prenašajo z BCRP ali OATP2B1

Letermovir je na splošno induktor *in vivo*, vendar pa so *in vitro* opazili tudi, da zavira CYP2B6, UGT1A1, BCRP in OATP2B1. Neto učinek *in vivo* ni znan. Pri sočasni uporabi z letermovirjem se plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati za te encime ali prenašalce, lahko torej povečajo ali zmanjšajo. Morda bo potrebno dodatno spremljanje. Za uporabo teh zdravil glejte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

- Primer zdravila, ki se presnavlja s CYP2B6, je: bupropion.

- Primeri zdravil, ki se presnavljajo z UGT1A1, so: raltegravir in dolutegravir.

- Primeri zdravil, ki se prenašajo z BCRP, so: rosuvastatin in sulfasalazin.

- Primer zdravila, ki se prenaša z OATP2B1, je: celiiprolol.

Zdravila, ki se prenašajo z ledvičnim prenašalcem OAT3

Podatki *in vitro* kažejo, da je letermovir zaviralec OAT3, zato je lahko letermovir zaviralec OAT3 *in vivo*. Plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OAT3, se lahko zvišajo.

- Primeri zdravil, ki se prenašajo z OAT3, so: ciprofloksacin, tenofovir, imipenem in cilastin.

Splošne informacije

Če se zaradi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS odmerki sočasno uporabljenih zdravil prilagodijo, jih je treba po zaključku zdravljenja z zdravilom PREVYMIS ponovno prilagoditi. Prilagoditev odmerka bo morda potrebna tudi pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

V preglednici 1 je naveden seznam znanih ali potencialno klinično pomembnih interakcij. Opisane interakcije med zdravil temeljijo na študijah, izvedenih z zdravilom PREVYMIS, ali pa so

pričakovane interakcije med zdravili, ki bi se lahko pojavile pri uporabi zdravila PREVYMIS (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.1 in 5.2).

Preglednica 1: Interakcije in priporočila glede odmerjanja z drugimi zdravili. Upoštevati je treba, da preglednica ne vključuje vsega, temveč prikazuje le primere klinično pomembnih interakcij. Glejte tudi splošno besedilo o interakcijah med zdravili zgoraj.

Če ni navedeno drugače, so študije interakcij izvedli s peroralno uporabljenim letermovirjem brez ciklosporina. Upoštevati je treba, da se lahko možnost za pojav interakcij in klinične posledice razlikujejo, če se letermovir uporablja peroralno ali intravensko in če se sočasno uporablja ciklosporin. Pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti je priporočilo za sočasno uporabo treba znova preučiti.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Antibiotiki		
nafcilin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Nafcilin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in nafcilina ni priporočljiva.
Antimikotiki		
flukonazol (400 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Medsebojnega delovanja v stanju dinamičnega ravnovesja niso raziskali. Pričakovano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
itrakonazol (200 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
posakonazol [‡] (300 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
vorikonazol [‡] (200 mg dvakrat na dan)/ letermovir (480 mg dnevno)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Če je potrebna sočasna uporaba, je prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti priporočljivo spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM) vorikonazola.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Rifabutin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in rifabutina ni priporočljiva.
rifampicin (600 mg enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	Večkratni odmerki rifampicina zmanjšajo plazemsko koncentracijo letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in rifampicina ni priporočljiva.
(600 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	
(600 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (vsota zaviranja OATP1B1/3 in/ali P-gp ter indukcije P-gp/UGT)	
(600 mg enkrat na dan p.o. (24 ur po rifampicinu)) [§] / letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp/UGT)	

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo[†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C_{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Antipsihotiki		
tioridazin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Tioridazin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in tioridazina ni priporočljiva.
Antagonisti endotelinskih receptorjev		
bosentan	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Bosentan lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in bosentana ni priporočljiva.
Protivirusna zdravila		
aciklovir [‡] (400 mg enkratni odmerki)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
valaciklovir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ valaciklovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Pripravki rastlinskega izvora		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Šentjanževka lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in šentjanževke je kontraindicirana.
Zdravila za zdravljenje HIV		
efavirenz	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↑ ali ↓ efavirenz (zaviranje ali indukcija CYP2B6)	Efavirenz lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in efavirensa ni priporočljiva.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Ta protivirusna zdravila lahko zmanjšajo plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in teh protivirusnih zdravil ni priporočljiva.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Zaviralci reduktaze HMG-CoA		
atorvastatin [‡] (20 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Pri sočasni uporabi z zdravilom PREVYMIS odmerek atorvastatina ne sme biti večji od 20 mg na dan [#] . Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS in ciklosporina se pričakuje, da se bo plazemska koncentracija atorvastatina povečala v večjem obsegu, kot pri uporabi zdravila PREVYMIS samega, čeprav tega niso raziskali. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba atorvastatina kontraindicirana.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir lahko znatno poveča plazemske koncentracije teh statinov. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja samo, uporaba teh statinov ni priporočljiva. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba teh statinov kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje OATP1B1/3 in/ali BCRP)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije statinov. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s temi statini, bo odmerek statina morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, uporaba pravastatina ni priporočljiva, odmerek fluvastatina pa bo morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		
ciklosporin (50 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (zaviranje CYP3A)	Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek zdravila PREVYMIS zmanjšati na 240 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
ciklosporin (200 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (zaviranje OATP1B1/3)	Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije ciklosporina v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe zdravila PREVYMIS in ukinitvi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS, ter odmerek ciklosporina ustrezno prilagoditi [#] .
mofetilmikofenolat (1 g enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ mikofenolna kislina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
sirolimus [‡] (2 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (zaviranje CYP3A) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije sirolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe zdravila PREVYMIS in ukinitvi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS ter odmerek sirolimusa ustrezno prilagoditi [#] . Pri uvedbi ali ukinitvi uporabe ciklosporina skupaj z zdravilom PREVYMIS je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracij sirolimusa. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, za posebna priporočila glede odmerjanja pri uporabi sirolimusa skupaj s ciklosporinom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za sirolimus. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, se koncentracije sirolimusa lahko povečajo v večjem obsegu kot pri uporabi zdravila PREVYMIS samega.
takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (zaviranje CYP3A)	Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe zdravila PREVYMIS in ukinitvi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS ter odmerek takrolimusa ustrezno prilagoditi [#] .
takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/ letermovir (80 mg dvakrat na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Peroralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) enkratni odmerki/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Drugi peroralni steroidni kontraceptivi s sistemskim delovanjem	Tveganje za ↓ steroidnih kontraceptivov	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije drugih peroralnih steroidnih kontraceptivov in tako vpliva na njihovo učinkovitost. Za zagotovitev ustreznega kontraceptivnega učinka s peroralnim kontraceptivom je treba izbrati zdravila, ki vsebujejo EE in LNG.
Antidiabetiki		
repaglinid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ ali ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, zaviranje CYP2C8 in OATP1B)	Letermovir lahko poveča ali zmanjša plazemske koncentracije repaglinida. (Neto učinek ni znan). Sočasna uporaba ni priporočljiva. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, se pričakuje, da se bodo plazemske koncentracije repaglinida povečale zaradi dodatnega zaviranja OATP1B s ciklosporinom. Sočasna uporaba ni priporočljiva [#] .
gliburid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ gliburid (zaviranje OATP1B1/3, zaviranje CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije gliburida. Prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja, pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja, se priporoča pogosto spremljanje koncentracije glukoze. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, za specifična priporočila za odmerjanje gliburida glejte tudi ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Antiepileptiki (glejte tudi splošno besedilo)		
karbamazepin, fenobarbital	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Karbamazepin ali fenobarbital lahko zmanjšata plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in karbamazepina ali fenobarbitala ni priporočljiva.
fenitoin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije fenitoina. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in fenitoina ni priporočljiva.
Peroralni antikoagulantí		
varfarin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ varfarin (indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije varfarina. Če se varfarin uporablja skupaj z zdravilom PREVYMIS, je treba pogosto spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR) [#] . Spremljanje je priporočljivo prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja, pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.
dabigatran	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ dabigatran (indukcija črevesnega P-gp)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije dabigatrana in zmanjša učinkovitost dabigatrana. Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba dabigatrana kontraindicirana.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Sedativi		
<p>midazolam (1 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (240 mg peroralno enkrat na dan)</p> <p>midazolam (2 mg, enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (240 mg enkrat na dan p.o.)</p>	<p>↑ midazolam intravensko: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>peroralno: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92) (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS z midazolamom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Razmisлити je treba o prilagoditvi odmerka midazolama[#]. Povečanje plazemskih koncentracij midazolama je lahko večje, če se peroralni midazolam uporablja z letermovirjem v kliničnem odmerku in ne v preučevanem odmerku.</p>
Opioidni agonisti		
<p>Primeri: alfentanil, fentanil</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ opioidi, ki se presnavljajo s CYP3A (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov teh zdravil. Odmerek opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, bo morda treba prilagoditi[#] (glejte poglavje 4.4). Spremljanje je priporočljivo tudi v primeru spremembe poti uporabe. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, se plazemske koncentracije opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, lahko povečajo v večjem obsegu. Pri uporabi zdravila PREVYMIS v kombinaciji s ciklosporinom in alfentanilom ali fentanilom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).</p>
Antiarritmiki		
<p>amiodaron</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ amiodaron (predvsem zaviranje CYP3A in zaviranje ali indukcija CYP2C8)</p>	<p>Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije amiodarona. Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov amiodarona. Če se amiodaron uporablja skupaj z zdravilom PREVYMIS, je treba pogosto spremljati koncentracije amiodarona[#].</p>
<p>kinidin</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ kinidin (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije kinidina. Med uporabo zdravila PREVYMIS s kinidinom je potrebno skrbno klinično spremljanje. Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila[#].</p>

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Zdravila za bolezni srca in ožilja		
digoksin [‡] (0,5 mg enkratni odmerki)/ letermovir (240 mg dvakrat na dan)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcija P-gp)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Zaviralci protonske črpalke		
omeprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ omeprazol (indukcija CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
pantoprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ pantoprazol (verjetno zaradi indukcije CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
Zdravila za spodbujanje budnosti		
modafinil	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Modafinil lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in modafinila ni priporočljiva.
<p>*Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij. [†] ↓ = zmanjšanje, ↑ = povečanje ↔ = brez klinično pomembne spremembe [‡] Enosmerna študija medsebojnega delovanja, ki je vrednotila vpliv letermovirja na sočasno uporabljeno zdravilo. [§] Ti podatki so za učinek rifampicina na letermovir 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina. [#] Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.</p>		

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi letermovirja pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila PREVYMIS ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se letermovir izloča v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje letermovirja v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom PREVYMIS, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah ni bilo vplivov na plodnost samic. Pri samcih podgan so opazili ireverzibilno toksičnost za moda in motnje plodnosti, ne pa tudi pri samcih miši ali samcih opic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo PREVYMIS ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z zdravilom PREVYMIS so pri posameznih bolnikih poročali o utrujenosti in vrtoglavici, kar lahko vpliva na sposobnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnosti zdravila PREVYMIS temelji na kliničnem preskušanju 3. faze (P001) pri prejemnikih HSCT, ki so 14 tednov po presaditvi prejeli zdravilo PREVYMIS ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 24. tedna po presaditvi (glejte poglavje 5.1).

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj 1 % preiskovancev v skupini, ki je prejela zdravilo PREVYMIS, s pogostnostjo, ki je bila večja od pogostnosti pri placebo, so bili: navzea (7,2 %), diareja (2,4 %) in bruhanje (1,9 %).

Najpogosteje poročani neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba uporabo zdravila PREVYMIS prekiniti, so bili navzea (1,6 %), bruhanje (0,8 %) in bolečina v trebuhu (0,5 %).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri bolnikih, ki so zdravilo PREVYMIS prejeli v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila PREVYMIS

Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Občasni	zmanjšanje apetita
<i>Bolezni živčevja</i>	
Občasni	disgevizija, glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Občasni	vrtoglavica
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	navzea, diareja, bruhanje
Občasni	bolečina v trebuhu
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni	mišični krči
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Občasni	utrujenost, periferni edem

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila PREVYMIS pri človeku ni. Med kliničnimi preskušnji 1. faze je 86 zdravih preiskovancev do 14 dni prejelo zdravilo PREVYMIS v odmerkih od 720 mg/dan do 1.440 mg/dan. Profil neželenih učinkov je bil podoben kot pri uporabi kliničnega odmerka 480 mg/dan. Specifični antidot za preveliko odmerjanje zdravila PREVYMIS ni na voljo. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede pojava neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Ni znano, da bi dializa v pomembnejšem obsegu odstranila zdravilo PREVYMIS iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX18

Mehanizem delovanja

Letermovir zavira kompleks DNA terminaze CMV, ki je potreben za cepitev in pakiranje DNA novih virusov. Letermovir vpliva na tvorbo enot genomov pravilne dolžine in moti zorenje virionov.

Protivirusno delovanje

Mediana vrednosti EC_{50} letermovirja proti zbirki kliničnih izolatov CMV v modelu okužbe na celični kulturi je znašala 2,1 nM (razpon = 0,7 nM do 6,1 nM; n = 74).

Virusna odpornost

V celični kulturi

Podenote DNA terminaze CMV kodirajo geni CMV UL51, UL56 in UL89. V celični kulturi so bili potrjeni mutanti CMV z zmanjšano občutljivostjo za letermovir. Vrednosti EC_{50} za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo substitucijo na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) in pUL89 (N320H, D344E), so bile od 1,6- do < 10-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; te substitucije po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Vrednosti EC_{50} za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo pUL56 substitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S in R369T, so bile od 10- do 9.300-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; nekatere od teh substitucij so bile opažene pri bolnikih z neuspešno profilakso v kliničnih preskušanjih (glejte spodaj).

V kliničnih preskušanjih

V preskušanju faze 2b, v katerem so pri 131 prejemnikih HSCT do 84 dni vrednotili uporabo letermovirja v odmerkih 60, 120 ali 240 mg/dan ali placebo, so opravili sekvenčno analizo DNA izbranega predela UL56 (aminokislina od 231 do 369) v vzorcih 12 preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Ena oseba (ki je prejela odmerek 60 mg/dan) je imela proti letermovirju odporno genotipsko varianto (GV) (V236M).

V preskušanju 3. faze (P001) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL56 in UL89 v vzorcih 40 preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, iz celotne populacije za analizo (FAS population), pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Pri dveh preiskovancih so zaznali proti letermovirju odporne GV, v obeh primerih s substitucijo na pUL56. En preiskovanec je imel substitucijo V236M, drugi pa substitucijo E237G. Dodatno je en preiskovanec, ki je imel v izhodišču določljivo raven CMV DNA (in zato ni bil v populaciji za analizo), imel pUL56 substituciji C325W in R369T, zaznani po prekinitvi jemanja letermovirja.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost z zdravili z drugačnim mehanizmom delovanja ni verjetna. Letermovir je polno aktiven proti virusnim populacijam s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti zaviralcem DNA polimeraze CMV (ganciklovir, cidofovir in foskarnet). Nabor sevov rekombinantne CMV s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti letermovirju, je bil popolnoma občutljiv za cidofovir, foskarnet in ganciklovir, z izjemo rekombinantnega seva s pUL56 substitucijo E237G, ki povzroča 2,1-kratno zmanjšanje občutljivosti za ganciklovir v primerjavi z divjim tipom.

Srčna elektrofiziologija

Vpliv letermovirja v intravenskih odmerkih do 960 mg na interval QTc so vrednotili v randomiziranem, s placebom in z učinkovino (moksifloksacin 400 mg peroralno) nadzorovanem 4-obdobjem navzkrižnem preskušanju QT z enkratnim odmerkom pri 38 zdravih preiskovancih. Letermovir po intravenskem odmerku 960 mg ni povzročil podaljšanja QTc v nobenem klinično pomembnem obsegu, pri čemer pa so bile koncentracije v plazmi približno 2-krat večje kot pri uporabi odmerka 480 mg intravensko.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli, CMV-seropozitivni prejemniki [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Pri vrednotenju profilakse z letermovirjem za preprečevanje CMV-okužbe ali CMV-bolezni so učinkovitost letermovirja vrednotili v multicentričnem, dvojno slepem, s placebo nadzorovanim preskušanju 3. faze (P001) pri odraslih, CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske HSCT. Preiskovance so randomizirali (2:1) na prejemanje letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan, ki so ga pri uporabi skupaj s ciklosporinom prilagodili na 240 mg, ali placebo. Randomizacija je bila razslojena glede na mesto raziskovanja in tveganje (visoko v primerjavi z nizkim) za reaktivacijo CMV v času vključitve v študijo. Zdravljenje z letermovirjem so uvedli po HSCT (0.-28. dan po presaditvi) in se je nadaljevalo do 14. tedna po presaditvi. Letermovir so uporabljali peroralno ali intravensko, odmerek letermovirja pa je bil enak ne glede na pot uporabe. Preiskovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 24. tedna po presaditvi, spremljanje pa se je nato nadaljevalo do 48. tedna po presaditvi.

Vrednost CMV DNA so pri preiskovancih do 14. tedna po presaditvi spremljali enkrat na teden, do 24. tedna po presaditvi pa nato na vsaka dva tedna. Če je bila CMV DNA-emija ocenjena kot klinično pomembna, so uvedli standardno predbolezensko zdravljenje CMV. Preiskovance so nato spremljali še naprej do 48. tedna po presaditvi.

Med 565 zdravljenimi preiskovanci je 373 preiskovancev prejelo letermovir (vključno z 99 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek), 192 preiskovancev pa placebo (vključno z 48 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek). Mediana časa do začetka uporabe letermovirja je bila 9 dni po presaditvi. V izhodišču je bila vsaditev opravljena pri 37 % preiskovancev. Mediana starosti je bila 54 let (v razponu od 18 do 78 let), 56 preiskovancev (15,0 %) je bilo starih 65 let ali starejših, 58 % preiskovancev je bilo moških, 82 % belcev, 10 % Azijcev, 2 % črncev ali Afričanov, 7 % pa hispanskega ali latinskega porekla. V izhodišču je 50 % preiskovancev prejelo mieloablativni režim, 52 % preiskovancev je prejelo ciklosporin, 42 % pa takrolimus. Najpogostejši primarni razlogi za presaditev so bili akutna mieloična levkemija (38 %), mieloblastični sindrom (15 %) in limfom (13 %). V izhodišču je bilo 12 % preiskovancev pozitivnih na CMV DNA.

V izhodišču je 31 % preiskovancev imelo visoko tveganje za reaktivacijo, kar je bilo opredeljeno z enim ali več od naslednjih meril: HLA-soroden (humani levkocitni antigen) dajalec (sorodnik) z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih treh mest HLA-gena: HLA-A, -B ali -DR, haploidentičen dajalec; nesoroden dajalec z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih štirih mest HLA-gena: HLA-A, -B, -C in -DRB1; uporaba popkovnične krvi kot vira matičnih celic; uporaba presadkov *ex vivo* z izčrpanimi celicami T; bolezen presadka proti gostitelju (GVHD – Graft-Versus-Host Disease) stopnje 2 ali večje, ki je zahtevala uporabo sistemskih kortikosteroidov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti klinično pomembne okužbe s CMV je bil v P001 opredeljen s pojavnostjo CMV DNA-emije, ki je zahtevala predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali pojav prizadetosti organov s CMV (CMV end-organ disease). Uporabljen je bil pristop “nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure), tako da so izide preiskovancev, ki so bili iz študije izključeni pred 24. tednom po presaditvi ali pa podatek o izidu v 24. tednu po presaditvi ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

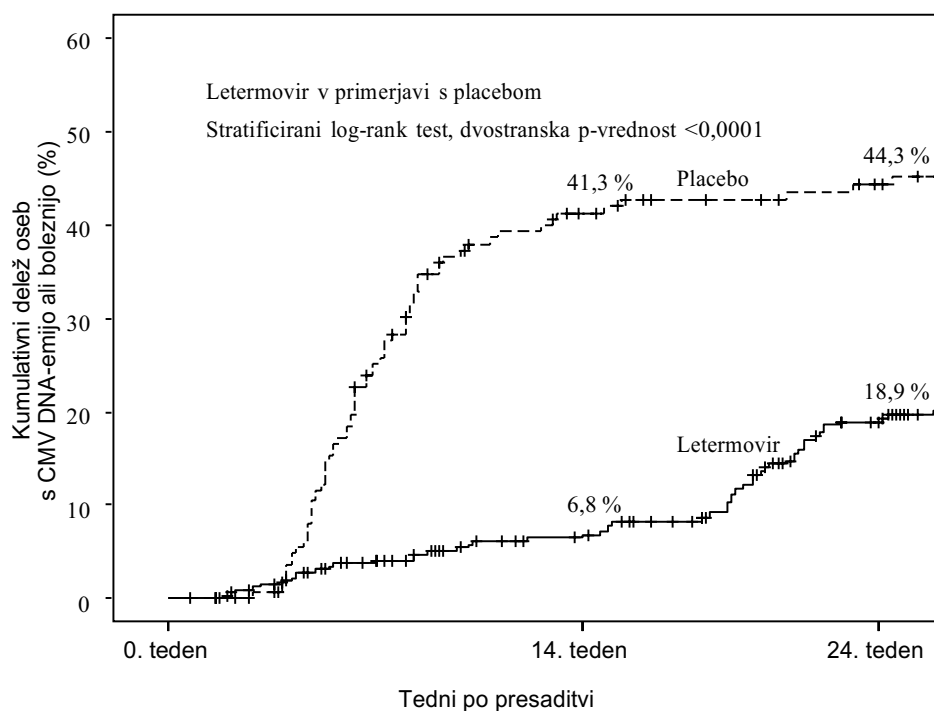
Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala superiorno učinkovitost letermovirja nad placebo, kot je prikazano v preglednici 3. Ocenjena razlika med zdravljenjema je znašala -23,5 % in je bila statistično pomembna (enostranska p-vrednost < 0,0001).

Preglednica 3: P001: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih HSCT (pristop NC = F, populacija FAS)

parameter	letermovir (N = 325) n (%)	placebo (N = 170) n (%)
primarni opazovani dogodek učinkovitosti (delež preiskovancev z neuspešno profilakso do 24. tedna)	122 (37,5)	103 (60,6)
razlogi za neuspeh [†]		
klinično pomembna CMV-okuzba	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA-emija, ki je zahtevala PET proti CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
prizadetost organov s CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
izključitev iz študije	56 (17,2)	27 (15,9)
manjkajoč podatek o izidu	9 (2,8)	5 (2,9)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir-placebo) [§]		
razlika (95 % IZ)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-vrednost	< 0,0001	
<p>[†] Kategorije neuspeha se medsebojno izključujejo in temeljijo na hierarhiji kategorij v navedenem vrstnem redu.</p> <p>[§] 95 % intervali zaupanja in p-vrednost za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (visoko ali nizko tveganje). Kot meja statistične pomembnosti je veljala 1-stranska p-vrednost $\leq 0,0249$.</p> <p>FAS = polni nabor za analizo (Full Analysis Set). FAS vključuje randomizirane preiskovance, ki so prejeli vsaj en odmerek raziskovanega zdravila, izključuje pa preiskovance, ki so imeli v izhodišču določljivo raven CMV DNA. Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop "nedokončanje = neuspeh" (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F je bil neuspeh opredeljen kot izid pri vseh preiskovancih s klinično pomembno CMV-okuzbo, preiskovancih, ki so bili predčasno izključeni iz študije, ali preiskovancih brez podatka o izidu pri obisku v 24. tednu po presaditvi.</p> <p>N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.</p> <p>n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.</p> <p>Opomba: Delež preiskovancev z določljivo vrednostjo DNA virusa CMV na 1. dan, ki so razvili klinično pomembno CMV-okuzbo, je 24. teden po presaditvi v skupini z letermovirjem znašal 64,6 % (31/48), v skupini s placebo pa 90,9 % (20/22). Ocenjena razlika (95 % IZ za razliko) je znašala -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), z nominalno enostransko p-vrednostjo < 0,0048.</p>		

Dejavniki, ki so bili povezani s CMV DNA-emijo po 14. tednu po presaditvi, so pri preiskovancih, ki so se zdravili z letermovirjem, vključevali visoko tveganje za reaktivacijo CMV v izhodišču, bolezen presadka proti gostitelju (GVHD), uporabo kortikosteroidov in negativni CMV-serostatus dajalca.

Slika 1: P001: Kaplan-Meierjevi krivulji časa do začetka predbolezenskega zdravljenja (PET) CMV ali pojava prizadetosti organov s CMV do 24. tedna po presaditvi pri prejemnikih HSCT (populacija FAS)

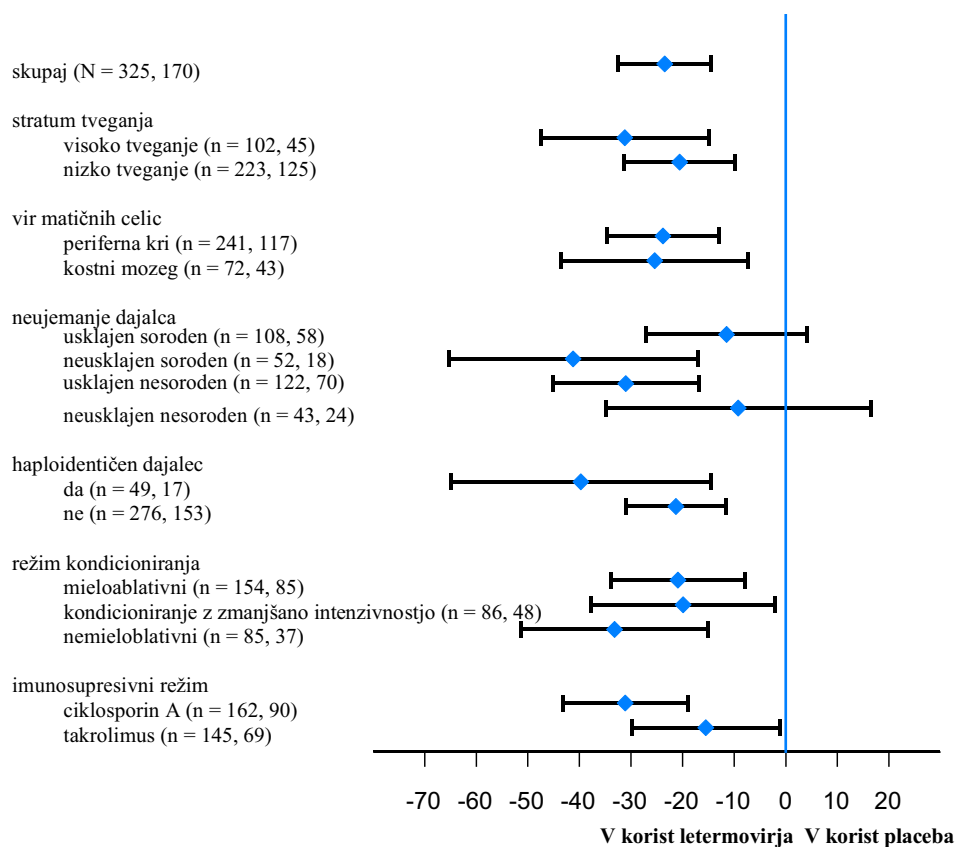


Število ogroženih oseb		
— Letermovir	325	270
- - - Placebo	170	85
		212
		70

Med skupino z zdravilom PREVYMIS in skupino s placebom v pojavnosti ali času vsaditve ni bilo razlik.

V podskupinah, vključno z nizkim in visokim tveganjem za reaktivacijo CMV, režimom kondicioniranja in režimom sočasnega imunosupresivnega zdravljenja, je bila učinkovitost konsistentno v korist letermovirja (glejte sliko 2).

Slika 2: P001: Drevesni diagram deleža preiskovancev z uvedenim predbolezenskim zdravljenjem (PET) CMV ali s prizadetostjo organov s CMV v 24. tednu po presaditvi po izbranih podskupinah (pristop NC = F, populacija FAS)



Razlika med letermovirjem in placebom (%) in 95 % IZ

“Nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F so bolnike, ki so bili izključeni iz študije pred 24. tednom po presaditvi, ali pa podatek o izidu v 24. tednu po presaditvi ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom PREVYMIS za eno ali več podskupin pediatrične populacije za profilakso okužbe s citomegalovirusom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko letermovirja so raziskali pri peroralni in intravenski uporabi pri zdravih preiskovancih in prejemnikih HSCT. Izpostavljenost letermovirju se je tako pri peroralni kot intravenski uporabi povečevala več kot sorazmerno z odmerkom. Mehanizem je verjetno zasičenost/avtoinhibicija OATP1B1/3.

Pri zdravih preiskovancih je pri peroralni uporabi letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan geometrična srednja vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 71.500 ng•h/ml, geometrična srednja vrednost C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa 13.000 ng/ml.

Letermovir je dosegel stanje dinamičnega ravnovesja v 9 do 10 dneh, z razmerjem kopičenja 1,2 za vrednost AUC in 1 za vrednost C_{max} .

Pri prejemnikih HSCT so vrednost AUC letermovirja ocenili z analizami populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov 3. faze (glejte preglednico 4). Razlike v izpostavljenosti med shemami zdravljenja niso klinično pomembne, učinkovitost pa je bila konsistentna v celotnem razponu izpostavljenosti, opaženih v P001.

Preglednica 4: Vrednosti AUC (ng•h/ml) letermovirja pri prejemnikih HSCT

režim zdravljenja	mediana (90 % napovedni interval)*
480 mg peroralno, brez ciklosporina	34.400 (16.900; 73.700)
480 mg intravensko, brez ciklosporina	100.000 (65.300; 148.000)
240 mg peroralno, s ciklosporinom	60.800 (28.700; 122.000)
240 mg intravensko, s ciklosporinom	70.300 (46.200; 106.000)
* Populacijsko <i>post-hoc</i> predvidevanje iz analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov 3. faze	

Absorpcija

Absorpcija letermovirja je bila hitra, mediana časa do največje plazemske koncentracije (T_{max}) je znašala 1,5 do 3,0 ure, upadanje pa je bilo dvofazno. Pri prejemnikih HSCT je ocenjena biološka uporabnost letermovirja pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 480 mg enkrat na dan brez ciklosporina znašala približno 35 %. Interindividualna variabilnost biološke uporabnosti je bila ocenjena na približno 37 %.

Vpliv ciklosporina

Pri prejemnikih HSCT se je pri sočasni uporabi ciklosporina zaradi zaviranja OATP1B plazemska koncentracija letermovirja povečala. Ocenjena biološka uporabnost letermovirja je pri bolnikih pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 240 mg enkrat na dan skupaj s ciklosporinom znašala približno 85 %.

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je priporočeni odmerek letermovirja 240 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Vpliv hrane

Pri zdravih preiskovancih peroralna uporaba letermovirja v enkratnem odmerku 480 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob in kalorij ni vplivala na celokupno izpostavljenost (AUC), največje koncentracije (C_{max}) letermovirja pa so se povečale za približno 30 %. Letermovir se lahko peroralno uporablja skupaj s hrano ali brez nje, tako kot so ga uporabljali v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri prejemnikih HSCT po intravenski uporabi znaša 45,5 l.

Letermovir se v veliki meri (98,2 %) veže na človeške plazemske proteine, neodvisno od razpona koncentracije (3 do 100 mg/l), ovrednotenega *in vitro*. Pri manjših koncentracijah so opazili nekaj nasičenja. Količnik porazdelitve letermovirja med krvjo in plazmo je 0,56 in po vrednotenju *in vitro* ni odvisen od razpona koncentracije (0,1 do 10 mg/l).

V predkliničnih študijah porazdelitve se je letermovir porazdelil v organe in tkiva. Največje koncentracije so opazili v prebavilih, žolčnih izvodilih in jetrih, koncentracije v možganih pa so bile majhne.

Biotransformacija

Glavna z letermovirjem povezana komponenta v plazmi je nespremenjena učinkovina (96,6 %). V plazmi niso odkrili pomembnih presnovkov. Letermovir se deloma odstrani z glukuronidacijo preko UGT1A1/1A3.

Izločanje

Povprečni navidezni končni razpolovni čas letermovirja pri zdravih preiskovancih po intravenski uporabi letermovirja v odmerku 480 mg znaša približno 12 ur. Glavni poti izločanja letermovirja sta izločanje v žolč in neposredna glukuronidacija. Proces vključuje jetrna vnosna prenašalca OATP1B1 in 3, ki mu sledi glukuronidacija, ki jo katalizira UGT1A1/3.

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni navidezni očistek letermovirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri prejemnikih HSCT po intravenski uporabi 480 mg odmerka znaša 4,84 l/uro. Interindividualna variabilnost očistka je bila ocenjena na 24,6 %.

Odstranjevanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega letermovirja se je z blatom izločilo 93,3 % radioaktivnosti. Večina letermovirja se je izločila v žolč v obliki nespremenjene učinkovine, manjši del (6 % odmerka) pa v blato, v obliki presnovka acil-glukuronida. Acil-glukuronid je v blatu nestabilen. Izločanje letermovirja v urin je bilo zanemarljivo (< 2 % odmerka).

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Okvara jeter

Vrednost AUC nevezanega letermovirja je bila pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B [CP-B], ocena 7-9) za približno 81 % večja, pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C [CP-C], ocena 10-15) pa za 4-krat večja kot pri zdravih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter niso klinično pomembne.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic se pričakuje izrazito povečanje izpostavljenosti nevezanemu letermovirju (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Vrednost AUC nevezanega letermovirja je bila pri preiskovancih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od 31 do 56,8 ml/min/1,73 m²) za približno 115 % večja, pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (eGFR od 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) pa za približno 81 % večja kot pri zdravih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju zaradi zmerne ali hude okvare ledvic ne veljajo za klinično pomembne. Preiskovancev s končno ledvično odpovedjo niso preučevali.

Telesna masa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri preiskovancih s telesno maso 80-100 kg za 18,7 % manjša kot pri preiskovancih s telesno maso 67 kg. Ta razlika ni klinično pomembna.

Rasa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri Azijcih za 33,2 % večja kot pri belcih. Ta razlika ni klinično pomembna.

Spol

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike se farmakokinetika letermovirja pri ženskah ne razlikuje od farmakokinetike pri moških.

Starejši bolniki

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike starost nima vpliva na farmakokinetiko letermovirja. Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Ireverzibilno toksičnost za moda so opazili le pri podganah pri sistemskih izpostavljenostih (AUC), ki so bile ≥ 3 -krat večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Značilnosti tega toksičnega učinka so bile degeneracija semenskih tubulov in oligospermija ter celični debri v obdobjih ob sočasnem zmanjšanju mase mod in obdobjev. Pri podganah toksičnosti za moda pri izpostavljenostih (AUC), ki so bile podobne kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, niso ugotovili. Toksičnosti za moda niso opazili niti pri miših niti pri opicah pri največjih raziskovanih odmerkih pri izpostavljenostih, ki so bile do 4-krat (miši) in 2-krat (opice) večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Pomen tega za človeka ni znan.

Znano je, da lahko hidroksipropilbetadeks pri podganah povzroči vakuolizacijo ledvic, če se ga uporablja intravensko v odmerkih, večjih od 50 mg/kg/dan. Vakuolizacijo so opazili v ledvicah podgan, ki so intravensko prejemale letermovir v farmacevtski obliki, ki je vsebovala 1.500 mg/kg/dan ciklodekstrinske pomožne snovi hidroksipropilbetadeksa.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z letermovirjem niso izvedli.

Mutagenost

Letermovir ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo*, vključujoč preizkus mutagenosti na mikrobih, preizkus kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka ter mikrojedrno študijo pri miših *in vivo*.

Sposobnost razmnoževanja

Plodnost

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah niso ugotovili vpliva letermovirja na plodnost samic. Pri samcih podgan so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC ≥ 3 -krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, opazili zmanjšano koncentracijo semenčic, zmanjšano gibljivost semenčic in zmanjšano plodnost (glejte Splošna toksičnost).

Pri opicah, ki so prejemale letermovir, pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC približno 2-krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, na osnovi histopatološkega vrednotenja, meritve velikosti mod, analize hormonov v krvi (folikle stimulirajoči hormon, inhibin B in testosteron) in vrednotenja sperme (število semenčic, gibljivost in morfologija) niso ugotovili znakov toksičnosti za moda.

Razvoj

Pri podganah so toksičnost za samice (vključno s počasnejšim pridobivanjem telesne mase) opazili pri odmerku 250 mg/kg/dan (približno 11-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili manjšo telesno maso plodov z zapoznelo osifikacijo, rahlo edematozne plodove in večjo pojavnost skrajšane popkovnice ter variacij in malformacij vretenc, reber in medenice. Pri odmerku 50 mg/kg/dan (približno 2,5-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili učinkov pri samicah ali učinkov na razvoj.

Pri kuncih so toksičnost za samice (vključno z umrljivostjo in splavi) opazili pri odmerku 225 mg/kg/dan (približno 2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili večjo pojavnost malformacij in variacij vretenc in reber. V študiji pre- in post-natalnega razvoja so breje podgane prejemale letermovir peroralno. Škodljivih vplivov na razvoj do največje raziskane izpostavljenosti (2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon (E1201)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (1e v 480 mg tabletah) (E172)
karnauba vosek (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja po 28x1 tablet v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek iz poliamida/aluminija/PVC – aluminija.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. januar 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
PREVYMIS 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 240 mg (12 ml na vialo) letermovirja.
En ml vsebuje 20 mg letermovirja.

PREVYMIS 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 480 mg (24 ml na vialo) letermovirja.
En ml vsebuje 20 mg letermovirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 23 mg (1 mmol) natrija na 240 mg vialo.
To zdravilo vsebuje 46 mg (2 mmol) natrija na 480 mg vialo.

En 240 mg odmerek (12 ml na vialo) tega zdravila vsebuje 1.800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin).
En 480 mg odmerek (24 ml na vialo) tega zdravila vsebuje 3.600 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin).

Za dodatne informacije glejte poglavje 4.2.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)
bistra, brezbarvna tekočina
Vrednost pH je med 7 in 8.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PREVYMIS je indicirano za preprečevanje reaktivacije okužbe s citomegalovirusom (CMV) in citomegalovirusne bolezni pri odraslih, CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protivirusnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom PREVYMIS mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, pri katerih je bila opravljena alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic.

Odmerjanje

Zdravilo PREVYMIS je na voljo tudi za peroralno uporabo (240 mg in 480 mg filmsko obložene tablete).

Tablete zdravila PREVYMIS in koncentrat za raztopino za infundiranje zdravila PREVYMIS se po presoji zdravnika lahko uporabljajo medsebojno zamenljivo, pri čemer odmerka ni treba prilagajati.

Priporočeni odmerek zdravila PREVYMIS je 480 mg enkrat na dan.

Zdravljenje z zdravilom PREVYMIS je treba začeti po HSCT. Zdravilo PREVYMIS se lahko začne uporabljati na dan presaditve in najkasneje 28 dni po presaditvi. Zdravilo PREVYMIS se lahko začne uporabljati pred vsaditvijo ali po njej. Profilaktično zdravljenje z zdravilom PREVYMIS se mora nadaljevati 100 dni po presaditvi.

Varnosti in učinkovitosti letermovirja za uporabo več kot 100 dni v kliničnih preskušanjih niso raziskali. Dolgotrajna profilaksa z letermovirjem, ki traja več kot 100 dni po presaditvi, lahko koristi nekaterim bolnikom z visokim tveganjem za pozno reaktivacijo okužbe s CMV (glejte poglavje 5.1). Pri profilaktičnem zdravljenju z letermovirjem, ki traja več kot 100 dni, je treba skrbno ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem.

Prilagoditev odmerka

Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek zdravila PREVYMIS zmanjšati na 240 mg na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- Če se zdravljenje s ciklosporinom uvede po začetku zdravljenja z zdravilom PREVYMIS, je treba naslednji odmerek zdravila PREVYMIS zmanjšati na 240 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom po uvedbi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS prekine, je treba naslednji odmerek zdravila PREVYMIS povečati na 480 mg enkrat na dan.
- Če se zdravljenje s ciklosporinom zaradi visokih vrednosti ciklosporina začasno prekine, odmerka zdravila PREVYMIS ni treba prilagoditi.

Izpuščeni odmerek

Izpuščeni odmerek mora bolnik prejeti čimprej. Če je že čas za naslednji odmerek, se izpuščeni odmerek izpusti in nadaljujete z dajanjem zdravila ob običajnem času. Odmerka se ne sme podvojiti ali aplicirati večjega odmerka od predpisanega.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka zdravila PREVYMIS glede na starost ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) do zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter prilagoditev odmerka zdravila PREVYMIS ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) uporaba zdravila PREVYMIS ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Kombinirana okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic uporaba zdravila PREVYMIS ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic se prilagoditve odmerka zdravila PREVYMIS ne priporoča. Za bolnike s končno ledvično odpovedjo (ESRD – End Stage Renal Disease) na dializi ali brez nje priporočil za odmerjanje ne moremo podati. Učinkovitost in varnost pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista bili dokazani.

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje hidroksipropilbetadeks. Predvidena klinična izpostavljenost hidroksipropilbetadeksu med intravensko uporabo letermovirja je po pričakovanjih približno 3.600 mg/dan pri odmerku 480 mg letermovirja. V študijah pri človeku med intravensko uporabo letermovirja in trajanjem zdravljenja do 47 dni ni bilo primerov poškodbe ledvic zaradi hidroksipropilbetadeksa. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek manjši od 50 ml/min) bi med uporabo zdravila PREVYMIS lahko prišlo do kopičenja hidroksipropilbetadeksa (glejte poglavje 5.3). Pri takšnih bolnikih je treba skrbno spremljati vrednosti kreatinina v serumu.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila PREVYMIS pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

samo za intravensko uporabo

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6).

Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS se mora aplicirati skozi sterilen 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski linijski filter iz polietersulfona (PES). Razredčene raztopine ne aplicirajte skozi noben drug filter, razen skozi sterilen 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter.

Zdravilo PREVYMIS je treba aplicirati samo v obliki intravenske infuzije. Zdravila PREVYMIS se ne sme aplicirati s hitro intravensko infuzijo ali bolusno injekcijo.

Po redčenju je treba zdravilo PREVYMIS aplicirati v obliki intravenske infuzije preko perifernega ali centralnega venskega katetra. Celoten čas infundiranja mora znašati približno 60 minut. Infundirati je treba celotno vsebino infuzijske vrečke.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s pimozidom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z ergot alkaloidi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba letermovirja s ciklosporinom:

uporaba dabigatrana, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina ali pitavastatina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje CMV DNA

Varnost in učinkovitost letermovirja sta bili dokazani pri bolnikih z negativnim rezultatom testa CMV DNA pred začetkom profilakse. Vrednost CMV DNA so do 14. tedna po presaditvi spremljali enkrat na teden, nato pa na vsaka dva tedna do 24. tedna. V primerih klinično pomembne CMV DNA-emije ali CMV-bolezni so profilakso z letermovirjem prekinili in uvedli standardno predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali zdravljenje CMV-bolezni. Pri bolnikih, pri katerih se je profilaksa z letermovirjem že začela in je bil naknadno ugotovljen pozitiven izhodiščni test CMV DNA, se, če niso izpolnjena merila za uvedbo predbolezenskega zdravljenja, profilaksa lahko nadaljuje (glejte poglavje 5.1).

Tveganje za neželene učinke ali zmanjšanje terapevtskega učinka zaradi medsebojnega delovanja med zdravili

Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS in določenih zdravil lahko pride do znanega ali potencialno pomembnega medsebojnega delovanja. Nekatero od interakcij lahko povzročijo:

- možne klinično pomembne neželene učinke zaradi večje izpostavljenosti sočasno uporabljenim zdravilom ali letermovirju,
- pomembno zmanjšanje plazemske koncentracije sočasno uporabljenega zdravila, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek.

Za ukrepe za preprečevanje ali obvladovanje teh znanih ali potencialno pomembnih interakcij med zdravili, vključno s priporočili za odmerjanje, glejte preglednico 1 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Interakcije z zdravili

Zdravilo PREVYMIS je treba uporabljati previdno skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A z ozko terapevtsko širino (npr. alfentanil, fentanil in kinidin), saj se pri sočasni uporabi lahko poveča plazemska koncentracija substratov za CYP3A. Priporočljivo je skrbno spremljanje in/ali prilagoditev odmerkov sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Na splošno je prva dva tedna po začetku ali koncu zdravljenja z letermovirjem pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja priporočljivo pogostejše spremljanje ciklosporina, takrolimusa in sirolimusa (glejte poglavje 4.5).

Letermovir je zmerni induktor encimov in prenašalcev. Zaradi indukcije se lahko zmanjša plazemska koncentracija nekaterih zdravil, ki se presnavljajo ali prenašajo s temi encimi/prenašalci (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) vorikonazola.

Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana.

Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OATP1B1/3, kot so številni statini (glejte poglavje 4.5 in preglednico 1).

Aplikacija skozi sterilni 0,2- ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila. Pri aplikaciji razredčene raztopine zdravila PREVYMIS je treba vedno uporabiti sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter, ne glede na to ali so ti delci zdravila v viali ali razredčeni raztopini vidni ali ne (glejte poglavji 4.2 in 6.6).

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 23 mg (ali 1 mmol) natrija na 240 mg vialo, kar ustreza 1,15 % s strani WHO priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija, ki je 2 g za odrasle. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

To zdravilo vsebuje 46 mg (ali 2 mmol) natrija na 480 mg vialo, kar ustreza 2,30 % s strani WHO priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija, ki je 2 g za odrasle. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Ciklodekstrin

To zdravilo vsebuje 1800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) na 12-ml vialo (240 mg odmerok).

To zdravilo vsebuje 3600 mg hidrokispropilbetadeksa (ciklodekstrin) na 24-ml vialo (480 mg odmerka).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošne informacije o razlikah v izpostavljenosti pri različnih režimih zdravljenja z letermovirjem

- Ocenjena plazemska izpostavljenost letermovirju se razlikuje glede na režim njegove uporabe (glejte preglednico v poglavju 5.2). Klinične posledice interakcij letermovirja so zato odvisne od režima uporabe letermovirja in od tega ali se letermovir uporablja v kombinaciji s ciklosporinom ali ne.
- Pri sočasni uporabi ciklosporina in letermovirja lahko pride do izrazitejših ali dodatnih učinkov kot pri uporabi letermovirja samega (glejte preglednico 1).

Vpliv drugih zdravil na letermovir

Letermovir se *in vivo* izloča z žolčem in glukuronidacijo. Relativni pomen teh poti ni znan. Obe poti izločanja vključujeta aktivni vnos v hepatocit s pomočjo jetrnih vnosnih prenašalcev OATP1B1/3. Po vnosu se letermovir glukuronidira s pomočjo UGT1A1 in 3. Kaže, da je letermovir podvržen tudi s P-gp in BCRP posredovanemu efluksu v jetrih in črevesu (glejte poglavje 5.2).

Induktorji encimov, s katerimi se presnavljajo zdravila, ali induktorji prenašalcev zdravil

Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS (s ciklosporinom ali brez) z močnimi in zmernimi induktorji prenašalcev (npr. P-gp) in/ali encimov (npr. UGT) ni priporočljiva, saj lahko vodi do subterapevtske izpostavljenosti letermovirju (glejte preglednico 1).

- Primeri močnih induktorjev so: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), rifabutin in fenobarbital.
- Primeri zmernih induktorjev so: tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz in etravirin.

Sočasna uporaba z rifampicinom je povzročila začetno povečanje plazemske koncentracije letermovirja (zaradi zavrtja OATP1B1/3 in/ali P-gp), ki ni klinično pomembno, čemur je sledilo klinično pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij letermovirja (zaradi indukcije P-gp/UGT) pri nadaljnji sočasni uporabi rifampicina (glejte preglednico 1).

Dodatni vplivi drugih zdravil na letermovir, v povezavi s sočasno uporabo s ciklosporinom

Zaviralci OATP1B1 ali 3

Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS z zdravili, ki so zaviralci prenašalcev OATP1B1/3, se plazemske koncentracije letermovirja lahko povečajo. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja sočasno s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3), je priporočeni odmerek zdravila PREVYMIS 240 mg enkrat na dan (glejte preglednico 1 ter poglavji 4.2 in 5.2). Previdnost se priporoča, kadar se pri zdravljenju z letermovirjem v kombinaciji s ciklosporinom uporabijo še drugi zaviralci OATP1B1/3.

- Primeri zaviralcev OATP1B1 so: gemfibrozil, eritromicin, klaritromicin in nekateri zaviralci proteaze (atazanavir, simeprevir).

Zaviralci P-gp/BCRP

Rezultati *in vitro* kažejo, da je letermovir substrat za P-gp/BCRP. Spremembe plazemskih koncentracij letermovirja zaradi zaviranja P-gp/BCRP z itrakonazolom niso bile klinično pomembne.

Vpliv letermovirja na druga zdravila

Zdravila, ki se v glavnem izločajo s presnovo ali aktivnim transportom

Letermovir je na splošno induktor encimov in prenašalcev *in vivo*. Razen če določene encime ali prenašalce tudi zavira (glejte v nadaljevanju), lahko pričakujemo indukcijo. Letermovir lahko tako povzroči zmanjšanje plazemske izpostavljenosti in verjetno zmanjšano učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil, ki se izločajo v glavnem s presnovo ali aktivnim transportom.

Obseg indukcijskega učinka je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin.

Popoln indukcijski učinek se lahko pričakuje po 10-14 dneh zdravljenja z letermovirjem. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije.

Letermovir je *in vitro* zaviralec CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 in OAT3 pri *in vivo* pomembnih koncentracijah. Na voljo so študije, izvedene *in vivo*, v katerih so, poleg na CYP2C19, raziskali tudi neto učinek na CYP3A4, P-gp in OATP1B1/3. Neto učinek *in vivo* na druge navedene encime in prenašalce ni znan. Podrobne informacije so predstavljene v nadaljevanju. Ni znano, ali letermovir vpliva na izpostavljenost piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B in micafunginu. Možnih interakcij med letermovirjem in temi zdravili niso raziskali. Obstaja teoretično tveganje za zmanjšanje izpostavljenosti zaradi indukcije, vendar pa obseg učinka in posledično klinični pomen trenutno ni znan.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A

Letermovir je *in vivo* zmeren zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS s peroralnim midazolamom (substrat za CYP3A) so se plazemske koncentracije midazolama povečale za 2-3-krat. Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih substratov za CYP3A (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

- Primeri takšnih zdravil so: določeni imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), zaviralci HMG-CoA reduktaze in amiodaron (glejte preglednico 1). Uporaba pimozida in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Obseg zaviralnega učinka CYP3A je odvisen od poti uporabe letermovirja in od tega, ali je bil sočasno uporabljen ciklosporin.

Zaradi časovno odvisnega zaviranja in sočasne indukcije je neto zaviralni učinek encima lahko dosežen šele po 10-14 dneh. Čas, ki je potreben za doseg stanja dinamičnega ravnovesja določenega zadevnega zdravila, vpliva tudi na čas, potreben za doseg popolnega učinka na plazemske koncentracije. Po končanem zdravljenju zaviralni učinek izzveni po 10-14 dneh. V primeru uvedbe spremljanja, se le-to priporoča v prvih 2 tednih po začetku in koncu zdravljenja z letermovirjem (glejte poglavje 4.4), pa tudi v primeru spremembe poti uporabe letermovirja.

Zdravila, ki se prenašajo z OATP1B1/3

Letermovir je zaviralec prenašalcev OATP1B1/3. Pri uporabi zdravila PREVYMIS se lahko klinično pomembno povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati za OATP1B1/3.

- Primeri takšnih zdravil so: zaviralci reduktaze HMG-CoA, feksofenadin, repaglinid in gliburid (glejte preglednico 1). Pri režimu uporabe letermovirja brez ciklosporina je učinek izrazitejši pri intravenski kot pri peroralni uporabi letermovirja.

Obseg zaviranja OATP1B1/3 sočasno uporabljenih zdravil bo verjetno večji, če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom (močan zaviralec OATP1B1/3). To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za OATP1B1/3 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9 in/ali CYP2C19

Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS in vorikonazola (substrat za CYP2C19) so se plazemske koncentracije vorikonazola izrazito zmanjšale, kar kaže, da je letermovir induktor CYP2C19. Verjetno gre tudi za indukcijo CYP2C9. Letermovir lahko zmanjša izpostavljenost substratom za CYP2C9 in/ali CYP2C19, kar lahko povzroči subterapevtske vrednosti.

- Primeri takšnih zdravil so: varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin in tolbutamid (glejte preglednico 1).

Pričakuje se, da bo učinek manj izrazit pri peroralni uporabi letermovirja brez ciklosporina, kot pri intravenski uporabi letermovirja s ciklosporinom ali brez njega ali peroralni uporabi letermovirja s ciklosporinom. To je treba upoštevati, če se med zdravljenjem s substratom za CYP2C9 ali CYP2C19 spremeni režim zdravljenja z letermovirjem. Glede časovnega poteka interakcije glejte tudi splošne informacije o indukciji, navedene zgoraj.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8

Letermovir *in vitro* zavira CYP2C8, na osnovi svojega indukcijskega potenciala pa lahko tudi inducira CYP2C8. Neto učinek *in vivo* ni znan.

- Primer zdravila, ki se v glavnem izloča s pomočjo CYP2C8, je repaglinid (glejte preglednico 1). Sočasna uporaba repaglinida in letermovirja, s ciklosporinom ali brez njega, ni priporočljiva.

Zdravila, ki se v črevesju prenašajo s P-gp

Letermovir je induktor črevesnega P-gp. Pri uporabi zdravila PREVYMIS se lahko klinično pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se v pomembnem obsegu prenašajo s P-gp v črevesu, kot sta dabigatran in sofosbuvir.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6 ali UGT1A1 ali prenašajo z BCRP ali OATP2B1

Letermovir je na splošno induktor *in vivo*, vendar pa so *in vitro* opazili tudi, da zavira CYP2B6, UGT1A1, BCRP in OATP2B1. Neto učinek *in vivo* ni znan. Pri sočasni uporabi z letermovirjem se plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati za te encime ali prenašalce, lahko torej povečajo ali zmanjšajo. Morda bo potrebno dodatno spremljanje. Za uporabo teh zdravil glejte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

- Primer zdravila, ki se presnavlja s CYP2B6, je: bupropion.

- Primeri zdravil, ki se presnavljajo z UGT1A1, so: raltegravir in dolutegravir.

- Primeri zdravil, ki se prenašajo z BCRP, so: rosuvastatin in sulfasalazin.

- Primer zdravila, ki se prenaša z OATP2B1, je: celiprolol.

Zdravila, ki se prenašajo z ledvičnim prenašalcem OAT3

Podatki *in vitro* kažejo, da je letermovir zaviralec OAT3, zato je lahko letermovir zaviralec OAT3 *in vivo*. Plazemske koncentracije zdravil, ki se prenašajo z OAT3, se lahko zvišajo.

- Primeri zdravil, ki se prenašajo z OAT3, so: ciprofloksacin, tenofovir, imipenem in cilastin.

Splošne informacije

Če se zaradi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS odmerki sočasno uporabljenih zdravil prilagodijo, jih je treba po zaključku zdravljenja z zdravilom PREVYMIS ponovno prilagoditi. Prilagoditev odmerka bo morda potrebna tudi pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

V preglednici 1 je naveden seznam znanih ali potencialno klinično pomembnih interakcij. Opisane interakcije med zdravil temeljijo na študijah, izvedenih z zdravilom PREVYMIS, ali pa so pričakovane interakcije med zdravili, ki bi se lahko pojavile pri uporabi zdravila PREVYMIS (glejte poglavja 4.3, 4.4, 5.1 in 5.2).

Preglednica 1: Interakcije in priporočila glede odmerjanja z drugimi zdravili. Upoštevati je treba, da preglednica ne vključuje vsega, temveč prikazuje le primere klinično pomembnih interakcij. Glejte tudi splošno besedilo o interakcijah med zdravili zgoraj.

Če ni navedeno drugače, so študije interakcij izvedli s peroralno uporabljenim letermovirjem brez ciklosporina. Upoštevati je treba, da se lahko možnost za pojav interakcij in klinične posledice razlikujejo, če se letermovir uporablja peroralno ali intravensko in če se sočasno uporablja ciklosporin. Pri spremembi poti uporabe ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti je priporočilo za sočasno uporabo treba znova preučiti.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo[†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C_{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Antibiotiki		
nafcilin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Nafcilin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in nafcilina ni priporočljiva.
Antimikotiki		
flukonazol (400 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Medsebojnega delovanja v stanju dinamičnega ravnovesja niso raziskali. Pričakovano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
itrakonazol (200 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
posakonazol [‡] (300 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
vorikonazol [‡] (200 mg dvakrat na dan)/ letermovir (480 mg dnevno)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Če je potrebna sočasna uporaba, je prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti priporočljivo spremljanje terapevtskih koncentracij (TDM) vorikonazola.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Rifabutin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in rifabutina ni priporočljiva.
rifampicin (600 mg enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	Večkratni odmerki rifampicina zmanjšajo plazemsko koncentracijo letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in rifampicina ni priporočljiva.
(600 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (480 mg enkratni odmerek p.o.)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (zaviranje OATP1B1/3 in/ali P-gp)	
(600 mg enkrat na dan p.o.)/ letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (vsota zaviranja OATP1B1/3 in/ali P-gp ter indukcije P-gp/UGT)	
(600 mg enkrat na dan p.o. (24 ur po rifampicinu)) [§] / letermovir (480 mg enkrat na dan p.o.)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp/UGT)	

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo[†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C_{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Antipsihotiki		
tioridazin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Tioridazin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in tioridazina ni priporočljiva.
Antagonisti endotelinskih receptorjev		
bosentan	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Bosentan lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in bosentana ni priporočljiva.
Protivirusna zdravila		
aciklovir [‡] (400 mg enkratni odmerki)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
valaciclovir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ valaciclovir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Pripravki rastlinskega izvora		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Šentjanževka lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in šentjanževke je kontraindicirana.
Zdravila za zdravljenje HIV		
efavirenz	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↑ ali ↓ efavirenz (zaviranje ali indukcija CYP2B6)	Efavirenz lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in efavirenza ni priporočljiva.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Ta protivirusna zdravila lahko zmanjšajo plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in teh protivirusnih zdravil ni priporočljiva.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Zaviralci reduktaze HMG-CoA		
atorvastatin [‡] (20 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Pri sočasni uporabi z zdravilom PREVYMIS odmerek atorvastatina ne sme biti večji od 20 mg na dan [#] . Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS in ciklosporina se pričakuje, da se bo plazemska koncentracija atorvastatina povečala v večjem obsegu, kot pri uporabi zdravila PREVYMIS samega, čeprav tega niso raziskali. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba atorvastatina kontraindicirana.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir lahko znatno poveča plazemske koncentracije teh statinov. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja samo, uporaba teh statinov ni priporočljiva. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba teh statinov kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ zaviralci reduktaze HMG-CoA (zaviranje OATP1B1/3 in/ali BCRP)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije statinov. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s temi statini, bo odmerek statina morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, uporaba pravastatina ni priporočljiva, odmerek fluvastatina pa bo morda treba zmanjšati [#] . Skrbno je treba spremljati neželene učinke statinov, kot je miopatija.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		
ciklosporin (50 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (zaviranje CYP3A)	Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek zdravila PREVYMIS zmanjšati na 240 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
ciklosporin (200 mg enkratni odmerek)/ letermovir (240 mg dnevno)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (zaviranje OATP1B1/3)	Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije ciklosporina v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe zdravila PREVYMIS in ukinitvi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS, ter odmerka ciklosporina ustrezno prilagoditi [#] .
mofetilmikofenolat (1 g enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ mikofenolna kislina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
sirolimus [‡] (2 mg enkratni odmerek)/ letermovir (480 mg dnevno)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (zaviranje CYP3A) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije sirolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe zdravila PREVYMIS in ukinitvi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS ter odmerka sirolimusa ustrezno prilagoditi [#] . Pri uvedbi ali ukinitvi uporabe ciklosporina skupaj z zdravilom PREVYMIS je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracij sirolimusa. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, za posebna priporočila glede odmerjanja pri uporabi sirolimusa skupaj s ciklosporinom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za sirolimus. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, se koncentracije sirolimusa lahko povečajo v večjem obsegu kot pri uporabi zdravila PREVYMIS samega.
takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/letermovir (480 mg dnevno)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (zaviranje CYP3A)	Med zdravljenjem je treba pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v polni krvi, prav tako pa tudi pri spremembi poti uporabe zdravila PREVYMIS in ukinitvi zdravljenja z zdravilom PREVYMIS ter odmerka takrolimusa ustrezno prilagoditi [#] .
takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/ letermovir (80 mg dvakrat na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1)	

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Peroralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg) enkratni odmerki/ letermovir (480 mg dnevno)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Drugi peroralni steroidni kontraceptivi s sistemskim delovanjem	Tveganje za ↓ steroidnih kontraceptivov	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije drugih peroralnih steroidnih kontraceptivov in tako vpliva na njihovo učinkovitost. Za zagotovitev ustreznega kontraceptivnega učinka s peroralnim kontraceptivom je treba izbrati zdravila, ki vsebujejo EE in LNG.
Antidiabetiki		
repaglinid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ ali ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, zaviranje CYP2C8 in OATP1B)	Letermovir lahko poveča ali zmanjša plazemske koncentracije repaglinida. (Neto učinek ni znan). Sočasna uporaba ni priporočljiva. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, se pričakuje, da se bodo plazemske koncentracije repaglinida povečale zaradi dodatnega zaviranja OATP1B s ciklosporinom. Sočasna uporaba ni priporočljiva [#] .
gliburid	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ gliburid (zaviranje OATP1B1/3, zaviranje CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije gliburida. Prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja, pa tudi pri spremembi poti uporabe letermovirja, se priporoča pogosto spremljanje koncentracije glukoze. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, za specifična priporočila za odmerjanje gliburida glejte tudi ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Antiepileptiki (glejte tudi splošno besedilo)		
karbamazepin, fenobarbital	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Karbamazepin ali fenobarbital lahko zmanjšata plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in karbamazepina ali fenobarbitala ni priporočljiva.
fenitoin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije fenitoina. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in fenitoina ni priporočljiva.
Peroralni antikoagulantí		
varfarin	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ varfarin (indukcija CYP2C9)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije varfarina. Če se varfarin uporablja skupaj z zdravilom PREVYMIS, je treba pogosto spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR) [#] . Spremljanje je priporočljivo prva 2 tedna po začetku ali koncu uporabe letermovirja, pa tudi po spremembi poti uporabe letermovirja ali zamenjavi zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.
dabigatran	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ dabigatran (indukcija črevesnega P-gp)	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije dabigatrana in zmanjša učinkovitost dabigatrana. Sočasni uporabi dabigatrana se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatrana. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je uporaba dabigatrana kontraindicirana.

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Sedativi		
<p>midazolam (1 mg enkratni odmerek intravensko)/ letermovir (240 mg peroralno enkrat na dan)</p> <p>midazolam (2 mg, enkratni odmerek p.o.)/ letermovir (240 mg enkrat na dan p.o.)</p>	<p>↑ midazolam intravensko: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>peroralno: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C_{max} 1,72 (1,55; 1,92) (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila PREVYMIS z midazolamom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Razmisлити je treba o prilagoditvi odmerka midazolama[#]. Povečanje plazemskih koncentracij midazolama je lahko večje, če se peroralni midazolam uporablja z letermovirjem v kliničnem odmerku in ne v preučevanem odmerku.</p>
Opioidni agonisti		
<p>Primeri: alfentanil, fentanil</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ opioidi, ki se presnavljajo s CYP3A (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov teh zdravil. Odmerek opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, bo morda treba prilagoditi[#] (glejte poglavje 4.4). Spremljanje je priporočljivo tudi v primeru spremembe poti uporabe. Če se zdravilo PREVYMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, se plazemske koncentracije opioidov, ki se presnavljajo s CYP3A, lahko povečajo v večjem obsegu. Pri uporabi zdravila PREVYMIS v kombinaciji s ciklosporinom in alfentanilom ali fentanilom je treba skrbno klinično spremljati respiratorno depresijo in/ali podaljšano sedacijo. Glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).</p>
Antiarritmiki		
<p>amiodaron</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ amiodaron (predvsem zaviranje CYP3A in zaviranje ali indukcija CYP2C8)</p>	<p>Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije amiodarona. Pri sočasni uporabi je priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov amiodarona. Če se amiodaron uporablja skupaj z zdravilom PREVYMIS, je treba pogosto spremljati koncentracije amiodarona[#].</p>
<p>kinidin</p>	<p>Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↑ kinidin (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Letermovir lahko poveča plazemske koncentracije kinidina. Med uporabo zdravila PREVYMIS s kinidinom je potrebno skrbno klinično spremljanje. Glejte ustrezen povzete glavni značilnosti zdravila[#].</p>

Sočasno zdravilo	Vpliv na koncentracijo [†] Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za vrednost AUC in C _{max} (verjetni mehanizem delovanja)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom PREVYMIS
Zdravila za bolezn srca in ožilja		
digoksin [‡] (0,5 mg enkratni odmerek)/letermovir (240 mg dvakrat na dan)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcija P-gp)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Zaviralci protonske črpalke		
omeprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ omeprazol (indukcija CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
pantoprazol	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ pantoprazol (verjetno zaradi indukcije CYP2C19) Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↔ letermovir	Letermovir lahko zmanjša plazemske koncentracije substratov za CYP2C19. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.
Zdravila za spodbujanje budnosti		
modafinil	Medsebojnega delovanja niso raziskali. Pričakovano: ↓ letermovir (indukcija P-gp/UGT)	Modafinil lahko zmanjša plazemske koncentracije letermovirja. Sočasna uporaba zdravila PREVYMIS in modafinila ni priporočljiva.
<p>*Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij. [†] ↓ = zmanjšanje, ↑ = povečanje ↔ = brez klinično pomembne spremembe [‡] Enosmerna študija medsebojnega delovanja, ki je vrednotila vpliv letermovirja na sočasno uporabljeno zdravilo. [§] Ti podatki so za učinek rifampicina na letermovir 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina. [#] Glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.</p>		

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi letermovirja pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila PREVYMIS ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se letermovir izloča v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje letermovirja v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom PREVYMIS, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah ni bilo vplivov na plodnost samic. Pri samcih podgan so opazili ireverzibilno toksičnost za moda in motnje plodnosti, ne pa tudi pri samcih miši ali samcih opic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo PREVYMIS ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z zdravilom PREVYMIS so pri posameznih bolnikih poročali o utrujenosti in vrtoglavici, kar lahko vpliva na sposobnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnosti zdravila PREVYMIS temelji na kliničnem preskušanju 3. faze (P001) pri prejemnikih HSCT, ki so 14 tednov po presaditvi prejeli zdravilo PREVYMIS ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 24. tedna po presaditvi (glejte poglavje 5.1).

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj 1 % preiskovancev v skupini, ki je prejela zdravilo PREVYMIS, s pogostnostjo, ki je bila večja od pogostnosti pri placebo, so bili: navzea (7,2 %), diareja (2,4 %) in bruhanje (1,9 %).

Najpogosteje poročani neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba uporabo zdravila PREVYMIS prekiniti, so bili navzea (1,6 %), bruhanje (0,8 %) in bolečina v trebuhu (0,5 %).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri bolnikih, ki so zdravilo PREVYMIS prejeli v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila PREVYMIS

Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Občasni	zmanjšanje apetita
<i>Bolezni živčevja</i>	
Občasni	disgevizija, glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Občasni	vrtočlavica
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	navzea, diareja, bruhanje
Občasni	bolečina v trebuhu
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni	mišični krči
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Občasni	utrujenost, periferni edem

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila PREVYMIS pri človeku ni. Med kliničnimi preskušnji 1. faze je 86 zdravih preiskovancev do 14 dni prejelo zdravilo PREVYMIS v odmerkih od 720 mg/dan do 1.440 mg/dan. Profil neželenih učinkov je bil podoben kot pri uporabi kliničnega odmerka 480 mg/dan. Specifični antidot za preveliko odmerjanje zdravila PREVYMIS ni na voljo. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede pojava neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Ni znano, da bi dializa v pomembnejšem obsegu odstranila zdravilo PREVYMIS iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX18

Mehanizem delovanja

Letermovir zavira kompleks DNA terminaze CMV, ki je potreben za cepitev in pakiranje DNA novih virusov. Letermovir vpliva na tvorbo enot genomov pravilne dolžine in moti zorenje virionov.

Protivirusno delovanje

Mediana vrednosti EC₅₀ letermovirja proti zbirki kliničnih izolatov CMV v modelu okužbe na celični kulturi je znašala 2,1 nM (razpon = 0,7 nM do 6,1 nM; n = 74).

Virusna odpornost

V celični kulturi

Podenote DNA terminaze CMV kodirajo geni CMV UL51, UL56 in UL89. V celični kulturi so bili potrjeni mutanti CMV z zmanjšano občutljivostjo za letermovir. Vrednosti EC₅₀ za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo substitucijo na pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) in pUL89 (N320H, D344E), so bile od 1,6- do < 10-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; te substitucije po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Vrednosti EC₅₀ za rekombinantne mutante CMV, ki izražajo pUL56 substitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S in R369T, so bile od 10- do 9.300-krat večje od vrednosti za referenčni virus divjega tipa; nekatere od teh substitucij so bile opažene pri bolnikih z neuspešno profilakso v kliničnih preskušanjih (glejte spodaj).

V kliničnih preskušanjih

V preskušanju faze 2b, v katerem so pri 131 prejemnikih HSCT do 84 dni vrednotili uporabo letermovirja v odmerkih 60, 120 ali 240 mg/dan ali placebo, so opravili sekvenčno analizo DNA izbranega predela UL56 (aminokislina od 231 do 369) v vzorcih 12 preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Ena oseba (ki je prejela odmerek 60 mg/dan) je imela proti letermovirju odporno genotipsko varianto (GV) (V236M).

V preskušanju 3. faze (P001) so opravili sekvenčno analizo DNA celotnih kodirnih regij UL56 in UL89 v vzorcih 40 preiskovancev, zdravljenih z letermovirjem, iz celotne populacije za analizo (*FAS population*), pri katerih profilaksa ni bila uspešna, na voljo pa so bili vzorci za analizo. Pri dveh preiskovancih so zaznali proti letermovirju odporne GV, v obeh primerih s substitucijo na pUL56. En preiskovanec je imel substitucijo V236M, drugi pa substitucijo E237G. Dodatno je en preiskovanec, ki je imel v izhodišču določljivo raven CMV DNA (in zato ni bil v populaciji za analizo), imel pUL56 substituciji C325W in R369T, zaznani po prekinitvi jemanja letermovirja.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost z zdravili z drugačnim mehanizmom delovanja ni verjetna. Letermovir je polno aktiven proti virusnim populacijam s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti zaviralcem DNA polimeraze CMV (ganciklovir, cidofovir in foskarnet). Nabor sevov rekombinantne CMV s substitucijami, ki povzročajo odpornost proti letermovirju, je bil popolnoma občutljiv za cidofovir, foskarnet in ganciklovir, z izjemo rekombinantnega seva s pUL56 substitucijo E237G, ki povzroča 2,1-kratno zmanjšanje občutljivosti za ganciklovir v primerjavi z divjim tipom.

Srčna elektrofiziologija

Vpliv letermovirja v intravenskih odmerkih do 960 mg na interval QTc so vrednotili v randomiziranem, s placebom in z učinkovino (moksifloksacin 400 mg peroralno) nadzorovanem 4-obdobjem navzkrižnem preskušanju QT z enkratnim odmerkom pri 38 zdravih preiskovancih. Letermovir po intravenskem odmerku 960 mg ni povzročil podaljšanja QTc v nobenem klinično pomembnem obsegu, pri čemer pa so bile koncentracije v plazmi približno 2-krat večje kot pri uporabi odmerka 480 mg intravensko.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli, CMV-seropozitivni prejemniki [R+] alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Pri vrednotenju profilakse z letermovirjem za preprečevanje CMV-okužbe ali CMV-bolezni so učinkovitost letermovirja vrednotili v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim preskušanju 3. faze (P001) pri odraslih, CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogenske HSCT. Preiskovance so randomizirali (2:1) na prejemanje letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan, ki so ga pri uporabi skupaj s ciklosporinom prilagodili na 240 mg, ali placebo. Randomizacija je bila razslojena glede na mesto raziskovanja in tveganje (visoko v primerjavi z nizkim) za reaktivacijo CMV v času vključitve v študijo. Zdravljenje z letermovirjem so uvedli po HSCT (0.-28. dan po presaditvi) in se je nadaljevalo do 14. tedna po presaditvi. Letermovir so uporabljali peroralno ali intravensko, odmerek letermovirja pa je bil enak ne glede na pot uporabe. Preiskovance so glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti spremljali do 24. tedna po presaditvi, spremljanje pa se je nato nadaljevalo do 48. tedna po presaditvi.

Vrednost CMV DNA so pri preiskovancih do 14. tedna po presaditvi spremljali enkrat na teden, do 24. tedna po presaditvi pa nato na vsaka dva tedna. Če je bila CMV DNA-emija ocenjena kot klinično pomembna, so uvedli standardno predbolezensko zdravljenje CMV. Preiskovance so nato spremljali še naprej do 48. tedna po presaditvi.

Med 565 zdravljenimi preiskovanci je 373 preiskovancev prejelo letermovir (vključno z 99 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek), 192 preiskovancev pa placebo (vključno z 48 preiskovanci, ki so prejeli vsaj en intravenski odmerek). Mediana časa do začetka uporabe letermovirja je bila 9 dni po presaditvi. V izhodišču je bila vsaditev opravljena pri 37 % preiskovancev. Mediana starosti je bila 54 let (v razponu od 18 do 78 let), 56 preiskovancev (15,0 %) je bilo starih 65 let ali starejših, 58 % preiskovancev je bilo moških, 82 % belcev, 10 % Azijcev, 2 % črncev ali Afričanov, 7 % pa hispanskega ali latinskega porekla. V izhodišču je 50 % preiskovancev prejelo mieloablativni režim, 52 % preiskovancev je prejelo ciklosporin, 42 % pa takrolimus. Najpogostejši primarni razlogi za presaditev so bili akutna mieloična levkemija (38 %), mieloblastični sindrom (15 %) in limfom (13 %). V izhodišču je bilo 12 % preiskovancev pozitivnih na CMV DNA.

V izhodišču je 31 % preiskovancev imelo visoko tveganje za reaktivacijo, kar je bilo opredeljeno z enim ali več od naslednjih meril: HLA-soroden (humani levkocitni antigen) dajalec (sorodnik) z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih treh mest HLA-gena: HLA-A, -B ali -DR, haploidentičen dajalec; nesoroden dajalec z vsaj enim neujemanjem na enem od naslednjih štirih mest HLA-gena: HLA-A, -B, -C in -DRB1; uporaba popkovnične krvi kot vira matičnih celic; uporaba presadkov *ex vivo* z izčrpanimi celicami T; bolezen presadka proti gostitelju (GVHD – Graft-Versus-Host Disease) stopnje 2 ali večje, ki je zahtevala uporabo sistemskih kortikosteroidov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti klinično pomembne okužbe s CMV je bil v P001 opredeljen s pojavnostjo CMV DNA-emije, ki je zahtevala predbolezensko zdravljenje (PET – Pre-emptive Therapy) ali pojav prizadetosti organov s CMV (CMV end-organ disease). Uporabljen je bil pristop “nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure), tako da so izide preiskovancev, ki so bili iz študije izključeni pred 24. tednom po presaditvi ali pa podatek o izidu v 24. tednu po presaditvi ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

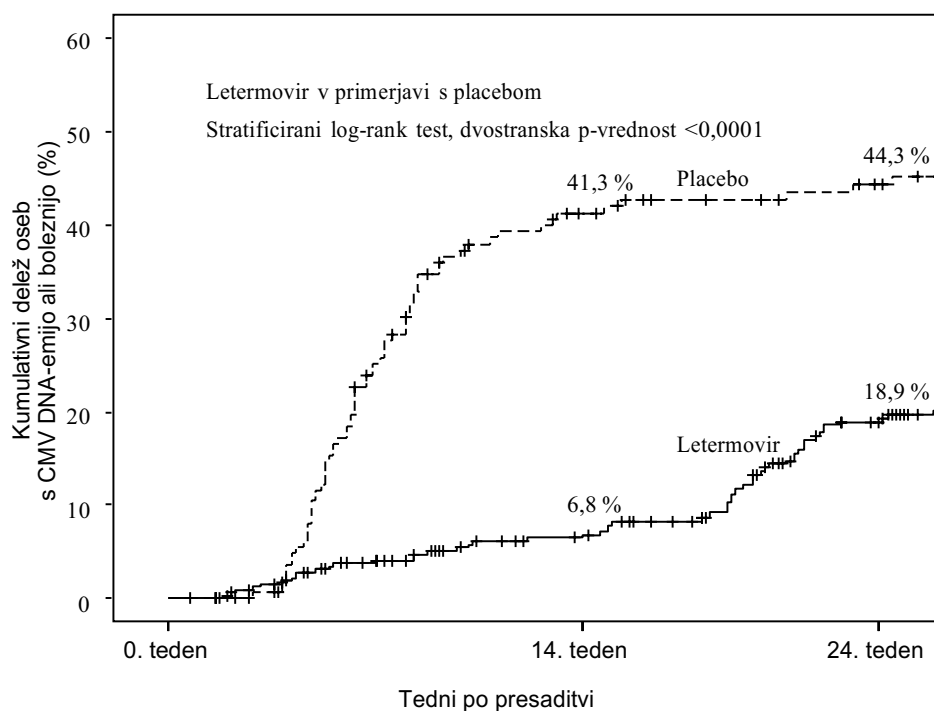
Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala superiorno učinkovitost letermovirja nad placebom, kot je prikazano v preglednici 3. Ocenjena razlika med zdravljenjema je znašala -23,5 % in je bila statistično pomembna (enostranska p-vrednost < 0,0001).

Preglednica 3: P001: Rezultati učinkovitosti pri prejemnikih HSCT (pristop NC = F, populacija FAS)

parameter	letermovir (N = 325) n (%)	placebo (N = 170) n (%)
primarni opazovani dogodek učinkovitosti (delež preiskovancev z neuspešno profilakso do 24. tedna)	122 (37,5)	103 (60,6)
razlogi za neuspeh [†]		
klinično pomembna CMV-okuzba	57 (17,5)	71 (41,8)
CMV DNA-emija, ki je zahtevala PET proti CMV	52 (16,0)	68 (40,0)
prizadetost organov s CMV	5 (1,5)	3 (1,8)
izključitev iz študije	56 (17,2)	27 (15,9)
manjkajoč podatek o izidu	9 (2,8)	5 (2,9)
za stratum prilagojena razlika med zdravljenjema (letermovir-placebo) [§]		
razlika (95 % IZ)	-23,5 (-32,5; -14,6)	
p-vrednost	< 0,0001	
<p>[†] Kategorije neuspeha se medsebojno izključujejo in temeljijo na hierarhiji kategorij v navedenem vrstnem redu.</p> <p>[§] 95 % intervali zaupanja in p-vrednost za razlike med zdravljenjema v odstotku odziva so bili izračunani po Mantel-Haenszel-ovi metodi s prilagoditvijo za stratum in razliko, ponderirano s harmonično sredino velikosti vzorca na skupino za vsak stratum (visoko ali nizko tveganje). Kot meja statistične pomembnosti je veljala 1-stranska p-vrednost $\leq 0,0249$.</p> <p>FAS = polni nabor za analizo (Full Analysis Set). FAS vključuje randomizirane preiskovance, ki so prejeli vsaj en odmerek raziskovanega zdravila, izključuje pa preiskovance, ki so imeli v izhodišču določljivo raven CMV DNA. Pristop k obravnavanju manjkajočih vrednosti: pristop "nedokončanje = neuspeh" (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F je bil neuspeh opredeljen kot izid pri vseh preiskovancih s klinično pomembno CMV-okuzbo, preiskovancih, ki so bili predčasno izključeni iz študije, ali preiskovancih brez podatka o izidu pri obisku v 24. tednu po presaditvi.</p> <p>N = število preiskovancev v vsaki skupini zdravljenja.</p> <p>n (%) = število (odstotek) preiskovancev v vsaki podkategoriji.</p> <p>Opomba: Delež preiskovancev z določljivo vrednostjo DNA virusa CMV na 1. dan, ki so razvili klinično pomembno CMV-okuzbo, je 24. teden po presaditvi v skupini z letermovirjem znašal 64,6 % (31/48), v skupini s placebo pa 90,9 % (20/22). Ocenjena razlika (95 % IZ za razliko) je znašala -26,1 % (-45,9 %; -6,3 %), z nominalno enostransko p-vrednostjo < 0,0048.</p>		

Dejavniki, ki so bili povezani s CMV DNA-emijo po 14. tednu po presaditvi, so pri preiskovancih, ki so se zdravili z letermovirjem, vključevali visoko tveganje za reaktivacijo CMV v izhodišču, bolezen presadka proti gostitelju (GVHD), uporabo kortikosteroidov in negativni CMV-serostatus dajalca.

Slika 1: P001: Kaplan-Meierjevi krivulji časa do začetka predbolezenskega zdravljenja (PET) CMV ali pojava prizadetosti organov s CMV do 24. tedna po presaditvi pri prejemnikih HSCT (populacija FAS)

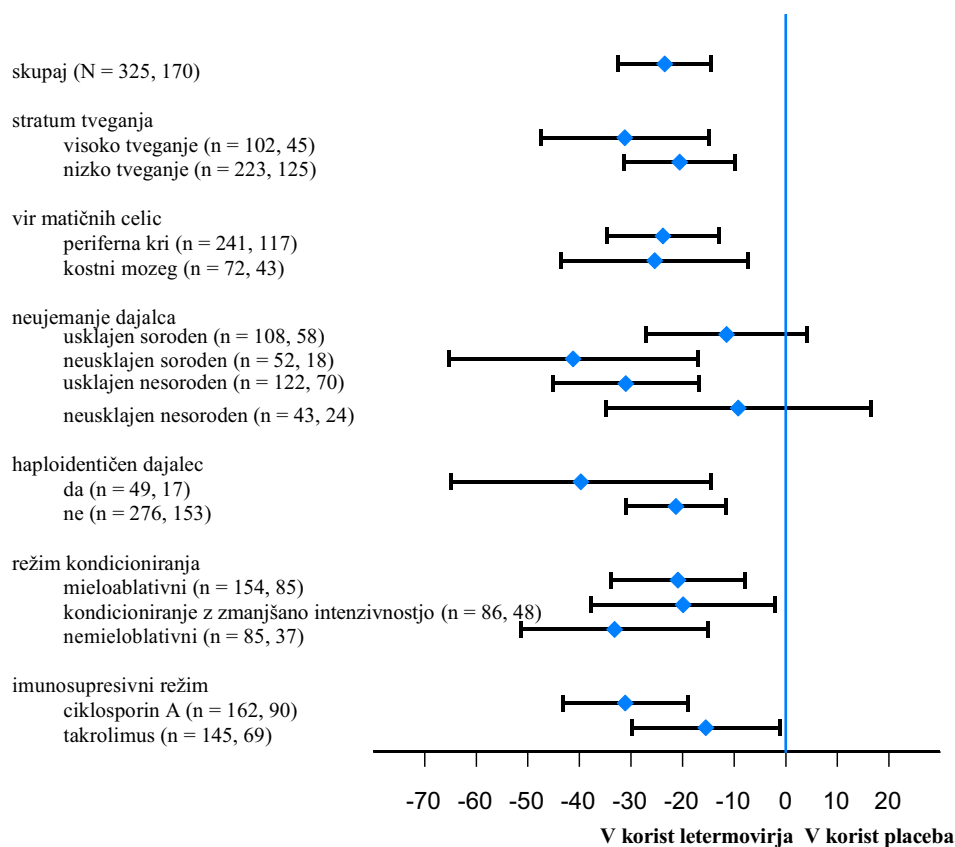


Število ogroženih oseb		
— Letermovir	325	270
- - - Placebo	170	85
		70

Med skupino z zdravilom PREVYMIS in skupino s placebom v pojavnosti ali času vsaditve ni bilo razlik.

V podskupinah, vključno z nizkim in visokim tveganjem za reaktivacijo CMV, režimom kondicioniranja in režimom sočasnega imunosupresivnega zdravljenja, je bila učinkovitost konsistentno v korist letermovirja (glejte sliko 2).

Slika 2: P001: Drevesni diagram deleža preiskovancev z uvedenim predbolezenskim zdravljenjem (PET) CMV ali s prizadetostjo organov s CMV v 24. tednu po presaditvi po izbranih podskupinah (pristop NC = F, populacija FAS)



Razlika med letermovirjem in placebom (%) in 95 % IZ

“Nedokončanje = neuspeh” (NC = F – Non-Completer = Failure). S pristopom NC = F so bolnike, ki so bili izključeni iz študije pred 24. tednom po presaditvi, ali pa podatek o izidu v 24. tednu po presaditvi ni bil na voljo, obravnavali kot neuspeh.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom PREVYMIS za eno ali več podskupin pediatrične populacije za profilakso okužbe s citomegalovirusom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko letermovirja so raziskali pri peroralni in intravenski uporabi pri zdravih preiskovancih in prejemnikih HSCT. Izpostavljenost letermovirju se je tako pri peroralni kot intravenski uporabi povečevala več kot sorazmerno z odmerkom. Mehanizem je verjetno zasičenost/avtoinhibicija OATP1B1/3.

Pri zdravih preiskovancih je pri peroralni uporabi letermovirja v odmerku 480 mg enkrat na dan geometrična srednja vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 71.500 ng•h/ml, geometrična srednja vrednost C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa 13.000 ng/ml.

Letermovir je dosegel stanje dinamičnega ravnovesja v 9 do 10 dneh, z razmerjem kopičenja 1,2 za vrednost AUC in 1 za vrednost C_{max} .

Pri prejemnikih HSCT so vrednost AUC letermovirja ocenili z analizami populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov 3. faze (glejte preglednico 4). Razlike v izpostavljenosti med shemami zdravljenja niso klinično pomembne, učinkovitost pa je bila konsistentna v celotnem razponu izpostavljenosti, opaženih v P001.

Preglednica 4: Vrednosti AUC (ng•h/ml) letermovirja pri prejemnikih HSCT

režim zdravljenja	mediana (90 % napovedni interval)*
480 mg peroralno, brez ciklosporina	34.400 (16.900; 73.700)
480 mg intravensko, brez ciklosporina	100.000 (65.300; 148.000)
240 mg peroralno, s ciklosporinom	60.800 (28.700; 122.000)
240 mg intravensko, s ciklosporinom	70.300 (46.200; 106.000)
* Populacijsko <i>post-hoc</i> predvidevanje iz analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov 3. faze	

Absorpcija

Absorpcija letermovirja je bila hitra, mediana časa do največje plazemske koncentracije (T_{max}) je znašala 1,5 do 3,0 ure, upadanje pa je bilo dvofazno. Pri prejemnikih HSCT je ocenjena biološka uporabnost letermovirja pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 480 mg enkrat na dan brez ciklosporina znašala približno 35 %. Interindividualna variabilnost biološke uporabnosti je bila ocenjena na približno 37 %.

Vpliv ciklosporina

Pri prejemnikih HSCT se je pri sočasni uporabi ciklosporina zaradi zaviranja OATP1B plazemska koncentracija letermovirja povečala. Ocenjena biološka uporabnost letermovirja je pri bolnikih pri uporabi letermovirja v peroralnem odmerku 240 mg enkrat na dan skupaj s ciklosporinom znašala približno 85 %.

Če se letermovir uporablja skupaj s ciklosporinom, je priporočeni odmerek letermovirja 240 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Vpliv hrane

Pri zdravih preiskovancih peroralna uporaba letermovirja v enkratnem odmerku 480 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob in kalorij ni vplivala na celokupno izpostavljenost (AUC), največje koncentracije (C_{max}) letermovirja pa so se povečale za približno 30 %. Letermovir se lahko peroralno uporablja skupaj s hrano ali brez nje, tako kot so ga uporabljali v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri prejemnikih HSCT po intravenski uporabi znaša 45,5 l.

Letermovir se v veliki meri (98,2 %) veže na človeške plazemske proteine, neodvisno od razpona koncentracije (3 do 100 mg/l), ovrednotenega *in vitro*. Pri manjših koncentracijah so opazili nekaj nasičenja. Količnik porazdelitve letermovirja med krvjo in plazmo je 0,56 in po vrednotenju *in vitro* ni odvisen od razpona koncentracije (0,1 do 10 mg/l).

V predkliničnih študijah porazdelitve se je letermovir porazdelil v organe in tkiva. Največje koncentracije so opazili v prebavilih, žolčnih izvodilih in jetrih, koncentracije v možganih pa so bile majhne.

Biotransformacija

Glavna z letermovirjem povezana komponenta v plazmi je nespremenjena učinkovina (96,6 %). V plazmi niso odkrili pomembnih presnovkov. Letermovir se deloma odstrani z glukuronidacijo preko UGT1A1/1A3.

Izločanje

Povprečni navidezni končni razpolovni čas letermovirja pri zdravih preiskovancih po intravenski uporabi letermovirja v odmerku 480 mg znaša približno 12 ur. Glavni poti izločanja letermovirja sta izločanje v žolč in neposredna glukuronidacija. Proces vključuje jetrna vnosna prenašalca OATP1B1 in 3, ki mu sledi glukuronidacija, ki jo katalizira UGT1A1/3.

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjeni navidezni očistek letermovirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri prejemnikih HSCT po intravenski uporabi 480 mg odmerka znaša 4,84 l/uro. Interindividualna variabilnost očistka je bila ocenjena na 24,6 %.

Odstranjevanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega letermovirja se je z blatom izločilo 93,3 % radioaktivnosti. Večina letermovirja se je izločila v žolč v obliki nespremenjene učinkovine, manjši del (6 % odmerka) pa v blato, v obliki presnovka acil-glukuronida. Acil-glukuronid je v blatu nestabilen. Izločanje letermovirja v urin je bilo zanemarljivo (< 2 % odmerka).

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Okvara jeter

Vrednost AUC nevezanega letermovirja je bila pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B [CP-B], ocena 7-9) za približno 81 % večja, pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C [CP-C], ocena 10-15) pa za 4-krat večja kot pri zdravih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter niso klinično pomembne.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v kombinaciji z zmerno ali hudo okvaro ledvic se pričakuje izrazito povečanje izpostavljenosti nevezanemu letermovirju (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Vrednost AUC nevezanega letermovirja je bila pri preiskovancih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od 31 do 56,8 ml/min/1,73 m²) za približno 115 % večja, pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (eGFR od 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m²) pa za približno 81 % večja kot pri zdravih preiskovancih. Spremembe izpostavljenosti letermovirju zaradi zmerne ali hude okvare ledvic ne veljajo za klinično pomembne. Preiskovancev s končno ledvično odpovedjo niso preučevali.

Telesna masa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri preiskovancih s telesno maso 80-100 kg za 18,7 % manjša kot pri preiskovancih s telesno maso 67 kg. Ta razlika ni klinično pomembna.

Rasa

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike ocenjujejo, da je vrednost AUC letermovirja pri Azijcih za 33,2 % večja kot pri belcih. Ta razlika ni klinično pomembna.

Spol

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike se farmakokinetika letermovirja pri ženskah ne razlikuje od farmakokinetike pri moških.

Starejši bolniki

Na osnovi analiz populacijske farmakokinetike starost nima vpliva na farmakokinetiko letermovirja. Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Ireverzibilno toksičnost za moda so opazili le pri podganah pri sistemskih izpostavljenostih (AUC), ki so bile ≥ 3 -krat večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Značilnosti tega toksičnega učinka so bile degeneracija semenskih tubulov in oligospermija ter celični debri v obdobjih ob sočasnem zmanjšanju mase mod in obdobjev. Pri podganah toksičnosti za moda pri izpostavljenostih (AUC), ki so bile podobne kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, niso ugotovili. Toksičnosti za moda niso opazili niti pri miših niti pri opicah pri največjih raziskovanih odmerkih pri izpostavljenostih, ki so bile do 4-krat (miši) in 2-krat (opice) večje kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka. Pomen tega za človeka ni znan.

Znano je, da lahko hidroksipropilbetadeks pri podganah povzroči vakuolizacijo ledvic, če se ga uporablja intravensko v odmerkih, večjih od 50 mg/kg/dan. Vakuolizacijo so opazili v ledvicah podgan, ki so intravensko prejemale letermovir v farmacevtski obliki, ki je vsebovala 1.500 mg/kg/dan ciklodekstrinske pomožne snovi hidroksipropilbetadeksa.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z letermovirjem niso izvedli.

Mutagenost

Letermovir ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo*, vključujoč preizkus mutagenosti na mikrobih, preizkus kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka ter mikrojedrno študijo pri miših *in vivo*.

Sposobnost razmnoževanja

Plodnost

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah niso ugotovili vpliva letermovirja na plodnost samic. Pri samcih podgan so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC ≥ 3 -krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, opazili zmanjšano koncentracijo semenčic, zmanjšano gibljivost semenčic in zmanjšano plodnost (glejte Splošna toksičnost).

Pri opicah, ki so prejemale letermovir, pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC približno 2-krat večja kot pri človeku pri uporabi priporočenega odmerka, na osnovi histopatološkega vrednotenja, meritve velikosti mod, analize hormonov v krvi (folikle stimulirajoči hormon, inhibin B in testosteron) in vrednotenja sperme (število semenčic, gibljivost in morfologija) niso ugotovili znakov toksičnosti za moda.

Razvoj

Pri podganah so toksičnost za samice (vključno s počasnejšim pridobivanjem telesne mase) opazili pri odmerku 250 mg/kg/dan (približno 11-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili manjšo telesno maso plodov z zapoznelo osifikacijo, rahlo edematozne plodove in večjo pojavnost skrajšane popkovnice ter variacij in malformacij vretenc, reber in medenice. Pri odmerku 50 mg/kg/dan (približno 2,5-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili učinkov pri samicah ali učinkov na razvoj.

Pri kuncih so toksičnost za samice (vključno z umrljivostjo in splavi) opazili pri odmerku 225 mg/kg/dan (približno 2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka). Pri mladičih so opazili večjo pojavnost malformacij in variacij vretenc in reber. V študiji pre- in post-natalnega razvoja so breje podgane prejemale letermovir peroralno. Škodljivih vplivov na razvoj do največje raziskane izpostavljenosti (2-kratna vrednost AUC glede na uporabo priporočenega odmerka za človeka) niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropilbetadeks (ciklodekstrin)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilna zdravila

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je fizikalno inkompatibilno z amiodaronijevim kloridom, amfotericinom B (liposomskim), aztreonamom, cefepimijevim kloridom, ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemijevim kloridom, filgrastimom, gentamicinijevim sulfatom, levofloksacinom, linezolidom, lorazepamom, midazolamijevim kloridom, mofetilmikofenolat kloridom, ondansetronom in palonosetronom.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Inkompatibilne infuzijske vrečke in materiali infuzijskih kompletov

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje ni kompatibilno s plastifikatorji iz dietilheksilftalata (DEHP - *diethylhexyl phthalate*) in s sistemi za intravensko dajanje, ki vsebujejo poliuretan.

Zdravila se ne sme uporabljati z drugimi infuzijskimi vrečkami in infuzijskimi kompleti iz drugih materialov, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 3 leta
Po odprtju: uporabite takoj

Shranjevanje razredčene raztopine

Dokazano je bilo, da je zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 48 ur pri temperaturi 25 °C in 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (30 ml) iz prozornega stekla tipa I z 20 mm klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s fluorom, in aluminijasto snemno zaporko, ki vsebuje 12 ml (zelena zaporka) ali 24 ml (temno modra zaporka) raztopine.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale zdravila PREVYMIS so namenjene samo za enkratno uporabo.

Priprava

Navodila za pripravo in aplikacijo so enaka za oba odmerka.

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred intravensko uporabo razredčiti.

Pred redčenjem vsebino viala preglejte glede spremembe barve in prisotnosti delcev. Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali poleg nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev vsebuje še druge snovi, viala ne uporabite.

Zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje ne uporabljajte z infuzijskimi vrečkami ali materiali infuzijskih kompletov, ki vsebujejo poliuretan ali plastifikator dietilheksilftalat (DEHP). Materiali, ki ne vsebujejo ftalatov, ne vsebujejo niti DEHP.

Viale zdravila PREVYMIS ne stresajte.

Vsebino ene viala z enkratnim odmerkom (bodisi 12 ml (odmerek 240 mg) bodisi 24 ml (odmerek 480 mg)) zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje dodajte v 250 ml napolnjeno infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % glukozo, in razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.

Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS je bistra in brezbarvna do rumena. Razlike v barvi v tem okviru ne vplivajo na kakovost zdravila. Razredčeno raztopino morate pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite, da je razredčena raztopina motna, spremenjene barve ali poleg nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev vsebuje še druge snovi, jo zavrzite. Če se vsebina viala doda v 250 ml infuzijsko vrečko z vehiklom, končna koncentracija letermovirja znaša 0,9 mg/ml (za odmerek 240 mg) in 1,8 mg/ml (za 480 mg odmerek).

Aplikacija

Glejte poglavje 4.2.

Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS se mora aplicirati skozi sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski linijski filter iz polietersulfona (PES).

Kompatibilne intravenske raztopine in druga zdravila

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je kompatibilno z 0,9 % raztopino natrijevega klorida in 5 % raztopino glukoze.

Zdravila PREVYMIS se ne sme aplicirati sočasno preko iste intravenske linije (ali kanile) z drugimi zdravili in kombinacijami vehiklov, razen tistimi, ki so navedeni v nadaljevanju.

Seznam kompatibilnih zdravil, če so zdravilo PREVYMIS in zdravila* pripravljene v 0,9 % natrijevem kloridu

- natrijev ampicilinat
- natrijev ampicilinat/natrijev sulbaktamat
- antitimocitni globulin
- kaspofungin
- daptomicin
- fentaniljev citrat
- flukonazol
- humani insulin
- magnezijev sulfat
- metotreksat
- mikafungin

*Za potrditev kompatibilnosti pri sočasni uporabi glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Seznam kompatibilnih zdravil, če so zdravilo PREVYMIS in zdravila* pripravljene v 5 % glukozi.

- amfotericin B (lipidni kompleks)[†]
- anidulafungin
- natrijev cefazolinat
- ceftarolin
- natrijev ceftriaksonat
- doripenem
- famotidin
- folna kislina
- natrijev ganciklovir
- hidrokortizon natrijev sukcinat
- morfinjev sulfat
- noradrenalinjev bitartrat
- natrijev pantoprazolat
- kalijev klorid
- kalijev fosfat
- takrolimus
- telavancin
- tigeciklin

*Za potrditev kompatibilnosti pri sočasni uporabi glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila.

[†]Amfotericin B (lipidni kompleks) je kompatibilen z zdravilom PREVYMIS, amfotericin B (liposomski) pa ni kompatibilen (glejte poglavje 6.2).

Kompatibilni materiali infuzijskih vrečk in infuzijskih kompletov

Zdravilo PREVYMIS je kompatibilno z naslednjimi materiali infuzijskih vrečk in infuzijskih kompletov. Infuzijskih vrečk ali infuzijskih kompletov iz materialov, ki niso navedeni v nadaljevanju, ne smete uporabljati.

Materiali infuzijskih vrečk

polivinilklorid (PVC), etilen-vinil acetat (EVA) in poliolefin (polipropilen in polietilen)

Materiali infuzijskih kompletov

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

Plastifikatorji

Tris-(2-etilheksil)-trimelitat (TOTM), butil-benzilftalat (BBP)

Katetri

radiopačni poliuretan

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. januar 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Z namenom optimizacije zagotavljanja ravni sterilnosti (SAL) proizvodnega procesa mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti ukrepe glede razvoja, validacije in uvedbe končne sterilizacije. Ukrepi so potrjeni s strani CHMP-ja in so navedeni v Protokolu o proizvodnih spremembah po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom (PACMP - Post Approval Change Management Protocol).	31. marec 2025 (Korak 3 PACMP)

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla za 240 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
28x1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tableto pogoltnite celo z malo vode.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PREVYMIS 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

pretisni omot za 240 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg tablete
letermovir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla za 480 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 480 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
28x1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tableto pogoltnite celo z malo vode.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PREVYMIS 480 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

pretisni omot za 480 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 480 mg tablete
letermovir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla za 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 12 ml viala vsebuje 240 mg letermovirja.
En ml vsebuje 20 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in ciklodekstrin.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju, **infundirati se mora skozi linijski filter**
samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

nalepka za vialo za 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PREVYMIS 240 mg sterilni koncentrat
letermovir
i.v., **infundirati se mora skozi linijski filter**

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla za 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA

PREVYMIS 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
letermovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 24 ml viala vsebuje 480 mg letermovirja.
En ml vsebuje 20 mg letermovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in ciklodekstrin.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju, **infundirati se mora skozi linijski filter**
samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1245/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

nalepka za vialo za 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PREVYMIS 480 mg sterilni koncentrat
letermovir
i.v., **infundirati se mora skozi linijski filter**

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

MSD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

PREVYMIS 240 mg filmsko obložene tablete PREVYMIS 480 mg filmsko obložene tablete letermovir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREVYMIS
3. Kako jemati zdravilo PREVYMIS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PREVYMIS je protivirusno zdravilo (na recept), ki vsebuje učinkovino letermovir.

Zdravilo PREVYMIS je zdravilo za odrasle, pri katerih so pred kratkim opravili presaditev kostnega mozga. Zdravilo pomaga preprečiti, da bi zboleli zaradi CMV ("citomegalovirusa").

CMV je virus, ki ga ima veliko ljudi, ne da bi se tega sploh zavedali. CMV je običajno le prisoten v telesu in ne povzroča škode. Če imunski sistem po opravljeni presaditvi kostnega mozga oslabi, se tveganje za razvoj bolezni zaradi CMV lahko poveča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PREVYMIS

Ne jemljite zdravila PREVYMIS:

- če ste alergični na letermovir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - pimozid – uporablja se pri Tourettovem sindromu,
 - alkaloida ergot (kot sta ergotamin ali dihidroergotamin) – uporabljajo se pri migrenskih glavobolih,
- če jemljete naslednji rastlinski pripravek:
 - šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

Ne jemljite zdravila PREVYMIS, če se kar koli od navedenega zgoraj nanaša na vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila PREVYMIS posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:

- dabigatran – uporablja se za preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri zvišanem holesterolu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če jemljete tudi zdravilo proti zvišanem holesterolu (glejte seznam zdravil v poglavju "Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS spodaj"), morate nemudoma obvestiti zdravnika, če se pri vas pojavi nepojasnjena bolečina v mišicah, še posebej, če se slabo počutite in imate zvišano telesno temperaturo. Morda bo potrebno zamenjati zdravilo oziroma spremeniti odmerek. Prosimo, glejte tudi Navodilo za uporabo drugega zdravila za dodatne informacije.

Za spremljanje naslednjih zdravil bo zdravnik morda moral opraviti dodatne krvne preiskave:

- ciklosporin, takrolimus, sirolimus,
- vorikonazol.

Otroci in mladostniki

Zdravilo PREVYMIS ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Zdravilo PREVYMIS v tej starostni skupini ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo PREVYMIS namreč lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila PREVYMIS. Zdravnik ali farmacevt vam bosta povedala, če je zdravilo PREVYMIS varno jemati skupaj z drugimi zdravili.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS (glejte seznam pod naslovom "Ne jemljite zdravila PREVYMIS:").

Obstajajo tudi dodatna zdravila, ki jih **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS in ciklosporinom (glejte seznam pod naslovom "Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:").

Zdravnika obvestite tudi, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Zdravnik bo zdravila morda moral zamenjati ali spremeniti njihov odmerek:

- alfentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- fentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- kinidin – uporablja se pri motnjah srčnega ritma,
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – uporabljajo se za preprečevanje zavrnitve presadka,
- vorikonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- statine, kot so atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri visokem holesterolu,
- gliburid, repaglinid – uporabljata se pri visokem krvnem sladkorju,
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – uporablja se pri krčih ali epileptičnih napadih,
- dabigatran, varfarin – uporabljata se za redčenje krvi ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- midazolam – uporablja se kot pomirjevalo,
- amiodaron – uporablja se pri zdravljenju nepravilnega bitja srca,
- peroralni steroidni kontraceptivi – uporabljajo se za preprečevanje nosečnosti,
- omeprazol, pantoprazol – uporabljata se pri razjedah želodca in drugih težavah z želodcem,
- nafcilin - uporablja se pri bakterijskih okužbah,
- rifabutin, rifampicin - uporabljata se pri okužbah z mikobakterijami,
- tioridazin - uporablja se pri psihiatričnih motnjah,
- bosentan - uporablja se pri visokem krvnem tlaku v žilah pljuč,
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir - uporabljajo se pri okužbi s HIV,
- modafinil - uporablja se za vzdrževanje budnosti.

Zdravnika ali farmacevta lahko prosite za seznam zdravil, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom PREVYMIS.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila PREVYMIS med nosečnostjo ni priporočljiva. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni bila raziskana in ni znano, če lahko zdravilo PREVYMIS škoduje otroku, če ga jemljete med nosečnostjo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojeti, o tem obvestite zdravnika, preden vzamete to zdravilo. Med jemanjem zdravila PREVYMIS dojenje ni priporočljivo. Ni znano, ali se zdravilo PREVYMIS izloča v materino mleko in se tako prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo PREVYMIS ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki" v nadaljevanju). Nekateri bolniki so med zdravljenjem z zdravilom PREVYMIS poročali o utrujenosti ali vrtoglavici (občutku vrtenja). V primeru pojava katerega koli od teh učinkov ne smete upravljati vozil ali strojev, dokler učinek ne mine.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo

Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo PREVYMIS

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kakšen odmerek zdravila vzeti

Priporočeni odmerek zdravila PREVYMIS je ena 480 mg tableta enkrat na dan. Če jemljete tudi ciklosporin, bo zdravnik odmerek zdravila PREVYMIS zmanjšal na eno 240 mg tableto enkrat na dan.

- Zdravilo PREVYMIS vzemite vsak dan ob istem času.
- Vzemite ga skupaj s hrano ali brez nje.

Kako jemati zdravilo

- Tableto pogoltnite celo z malo vode. Tablete ne lomite, drobite ali žvečite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREVYMIS, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PREVYMIS, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo PREVYMIS

Zelo pomembno je, da odmerka zdravila PREVYMIS ne pozabite vzeti ali ga izpustite.

- Če ste odmerek pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite. Vzemite le naslednji odmerek zdravila ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila PREVYMIS, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ne prenehajte jemati zdravila PREVYMIS

Ne prenehajte jemati zdravila PREVYMIS, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pazite, da vam zdravila PREVYMIS ne zmanjka. Tako boste imeli najboljše možnosti, da vam zdravilo po presaditvi kostnega mozga prepreči bolezen zaradi CMV.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- driska
- slabost (navzea)
- bruhanje

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijska reakcija (preobčutljivost) – med znaki so lahko piskajoče dihanje, težko dihanje, izpuščaj ali koprivnica, srbenje, otekanje
- izguba apetita
- spremembe čuta za okušanje
- glavobol
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečina v trebuhu
- nepravilnosti, ugotovljene pri laboratorijskih preiskavah za oceno delovanja jeter (tj. zvišana raven jetrnih encimov)
- mišični krči
- zvišanje vrednosti kreatinina v krvi – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- občutek hude utrujenosti
- otekanje rok in nog

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PREVYMIS

Učinkovina je letermovir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg letermovirja ali 480 mg letermovirja.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat (E468), povidon (E1201), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E1518), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (le v 480 mg tabletah) (E172), karnauba vosek (E903). Glejte poglavje 2 “Zdravilo PREVYMIS vsebuje laktozo” in “Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij”.

Izgled zdravila PREVYMIS in vsebina pakiranja

PREVYMIS 240 mg filmsko obložena tableta (“tableta”) je rumena, ovalna tableta z vtisnjeno oznako “591” na eni in logotipom podjetja na drugi strani tablete. Tableta je 16,5 mm dolga in 8,5 mm široka.

PREVYMIS 480 mg filmsko obložena tableta (“tableta”) je roza, ovalna, bikonveksna tableta, z vtisnjeno oznako “595” na eni in logotipom podjetja na drugi strani tablete. Tableta je 21,2 mm dolga in 10,3 mm široka.

28x1 tablet je pakiranih v škatlo, ki vsebuje perforirane pretisne omote za enkratni odmerek iz poliamida/aluminija/PVC – aluminija (skupaj 28 tablet).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

PREVYMIS 240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje PREVYMIS 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje letermovir

Preden boste prejeli zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo PREVYMIS
3. Kako se uporablja zdravilo PREVYMIS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PREVYMIS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PREVYMIS je protivirusno zdravilo (na recept), ki vsebuje učinkovino letermovir.

Zdravilo PREVYMIS je zdravilo za odrasle, pri katerih so pred kratkim opravili presaditev kostnega mozga. Zdravilo pomaga preprečiti, da bi zboleli zaradi CMV ("citomegalovirusa").

CMV je virus, ki ga ima veliko ljudi, ne da bi se tega sploh zavedali. CMV je običajno le prisoten v telesu in ne povzroča škode. Če imunski sistem po opravljeni presaditvi kostnega mozga oslabi, se tveganje za razvoj bolezni zaradi CMV lahko poveča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo PREVYMIS

Zdravila PREVYMIS ne smete prejeti:

- če ste alergični na letermovir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - pimozid – uporablja se pri Tourettovem sindromu,
 - alkaloida ergot (kot sta ergotamin ali dihidroergotamin) – uporabljajo se pri migrenskih glavobolih,
- če jemljete naslednji rastlinski pripravek:
 - šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

Če se kar koli od navedenega zgoraj nanaša na vas, zdravila PREVYMIS ne smete prejeti. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro preden prejmete zdravilo PREVYMIS.

Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:

- dabigatran – uporablja se za preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri zvišanem holesterolu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če jemljete tudi zdravilo proti zvišanem holesterolu (glejte seznam zdravil v poglavju "Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS spodaj"), morate nemudoma obvestiti zdravnika, če se pri vas pojavi nepojasnjena bolečina v mišicah, še posebej, če se slabo počutite in imate zvišano telesno temperaturo. Morda bo potrebno zamenjati zdravilo oziroma spremeniti odmere. Prosim, glejte tudi Navodilo za uporabo drugega zdravila za dodatne informacije.

Za spremljanje naslednjih zdravil bo zdravnik morda moral opraviti dodatne krvne preiskave:

- ciklosporin, takrolimus, sirolimus,
- vorikonazol.

Otroci in mladostniki

Zdravilo PREVYMIS ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Zdravilo PREVYMIS v tej starostni skupini ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo PREVYMIS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo PREVYMIS namreč lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila PREVYMIS. Zdravnik ali farmacevt vam bosta povedala, če je zdravilo PREVYMIS varno jemati skupaj z drugimi zdravili.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS (glejte seznam pod naslovom "Zdravila PREVYMIS ne smete prejeti:").

Obstajajo tudi dodatna zdravila, ki jih **ne smete jemati** skupaj z zdravilom PREVYMIS in ciklosporinom (glejte seznam pod naslovom "Če zdravilo PREVYMIS jemljete skupaj s ciklosporinom, ne smete jemati naslednjih zdravil:").

Zdravnika obvestite tudi, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Zdravnik bo zdravila morda moral zamenjati ali spremeniti njihov odmerek:

- alfentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- fentanil – uporablja se pri hudi bolečini,
- kinidin – uporablja se pri motnjah srčnega ritma,
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus – uporabljajo se za preprečevanje zavrnitve presadka,
- vorikonazol – uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb,
- statine, kot so atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – uporabljajo se pri visokem holesterolu,
- gliburid, repaglinid – uporabljata se pri visokem krvnem sladkorju,
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – uporablja se pri krčih ali epileptičnih napadih,
- dabigatran, varfarin – uporabljata se za redčenje krvi ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov,
- midazolam – uporablja se kot pomirjevalo,
- amiodaron – uporablja se pri zdravljenju nepravilnega bitja srca,
- peroralni steroidni kontraceptivi – uporabljajo se za preprečevanje nosečnosti,
- omeprazol, pantoprazol – uporabljata se pri razjedah želodca in drugih težavah z želodcem,
- nafcilin - uporablja se pri bakterijskih okužbah,
- rifabutin, rifampicin - uporabljata se pri okužbah z mikobakterijami,
- tioridazin - uporablja se pri psihiatričnih motnjah,
- bosentan - uporablja se pri visokem krvnem tlaku v žilah pljuč,
- efavirenz, etravirin, nevirapin, lopinavir, ritonavir - uporabljajo se pri okužbi s HIV,
- modafinil - uporablja se za vzdrževanje budnosti.

Zdravnika ali farmacevta lahko prosite za seznam zdravil, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom PREVYMIS.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila PREVYMIS med nosečnostjo ni priporočljiva. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni bila raziskana in ni znano, če lahko zdravilo PREVYMIS škoduje otroku, če ga jemljete med nosečnostjo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojeti, o tem obvestite zdravnika, preden vzamete to zdravilo. Med jemanjem zdravila PREVYMIS dojenje ni priporočljivo. Ni znano, ali se zdravilo PREVYMIS izloča v materino mleko in se tako prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo PREVYMIS ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki v nadaljevanju). Nekateri bolniki so med zdravljenjem z zdravilom PREVYMIS poročali o utrujenosti ali vrtoglavici (občutku vrtenja). V primeru pojava katerega koli od teh učinkov ne smete upravljati vozil ali strojev, dokler učinek ne mine.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij

Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij. Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Ena 240 mg viala vsebuje 23 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli). To ustreza 1,15 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle.

Ena 480 mg viala vsebuje 46 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli). To ustreza 2,30 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle.

Zdravilo PREVYMIS vsebuje ciklodekstrin

En 240 mg odmerek (12 ml na vialo) tega zdravila vsebuje 1.800 mg ciklodekstrina.

En 480 mg odmerek (24 ml na vialo) tega zdravila vsebuje 3.600 mg ciklodekstrina.

Če imate bolezen ledvic, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

3. Kako se uporablja zdravilo PREVYMIS

Priporočeni odmerek zdravila PREVYMIS je 480 mg enkrat na dan. Če jemljete tudi ciklosporin, bo zdravnik odmerek zdravila PREVYMIS zmanjšal na 240 mg enkrat na dan.

Zdravilo PREVYMIS boste prejeli v obliki infuzije (kapljic) v veno, ki bo trajala približno 1 uro.

Zdravilo PREVYMIS boste prejeli enkrat na dan.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila PREVYMIS, kot bi smeli

Če menite, da ste prejeli prevelik odmerek zdravila PREVYMIS, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če niste prejeli predvidenega odmerka zdravila PREVYMIS

Zelo pomembno je, da ne izpustite ali pozabite nobenega odmerka zdravila PREVYMIS.

- Če ste pozabili na dogovorjeni termin za prejem zdravila PREVYMIS, nemudoma pokličite zdravnika in se dogovorite za nov termin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- driska
- slabost (navzea)
- bruhanje

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijska reakcija (preobčutljivost) – med znaki so lahko piskajoče dihanje, težko dihanje, izpuščaji ali koprivnica, srbenje, otekanje
- izguba apetita
- spremembe čuta za okušanje
- glavobol
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečina v trebuhu
- nepravilnosti, ugotovljene pri laboratorijskih preiskavah za oceno delovanja jeter (tj. povišane ravni jetrnih encimov)
- mišični krči
- zvišanje vrednosti kreatinina v krvi – ugotovljeno s krvnimi preiskavami
- občutek hude utrujenosti
- otekanje rok in nog

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PREVYMIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Dokazano je bilo, da je zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 48 ur pri temperaturi 25 °C in 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Neporabljeno raztopino za infundiranje je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PREVYMIS

Učinkovina je letermovir. Ena viala vsebuje 240 mg ali 480 mg letermovirja. En ml koncentrata vsebuje 20 mg.

Druge sestavine zdravila so: hidroksipropilbetadeks (ciklodekstrin), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije. Glejte poglavje 2 "Zdravilo PREVYMIS vsebuje natrij" in "Zdravilo PREVYMIS vsebuje ciklodekstrin".

Izgled zdravila PREVYMIS in vsebina pakiranja

Zdravilo PREVYMIS 240 mg in 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra, brezbarvna tekočina in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila. 240 mg in 480 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v prozorni stekleni viali. Ena viala je pakirana v škatlo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za aplikacijo zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje

Viale zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje so namenjene le za enkratno uporabo. Nепorabljeno zdravilo zavržite.

Aplikacija skozi sterilen 0,2- ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila. Pri aplikaciji razredčene raztopine zdravila PREVYMIS je treba sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter uporabiti vedno, ne glede na to ali so ti delci zdravila v viali ali razredčeni raztopini vidni ali ne.

Priprava

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred intravensko uporabo razredčiti. Navodila za pripravo in aplikacijo so enaka za oba odmerka.

- Pred redčenjem vsebino vial pregledajte glede spremembe barve in prisotnosti delcev. Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev zdravila.
- Če je raztopina motna, spremenjene barve ali poleg nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev vsebuje še druge snovi, vial ne uporabite.
- Zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje ne uporabljajte z infuzijskimi vrečkami ali materiali infuzijskih kompletov, ki vsebujejo poliuretan ali plastifikator dietilheksilftalat (DEHP). Materiali, ki ne vsebujejo ftalatov, ne vsebujejo niti DEHP.
- Viale zdravila PREVYMIS ne stresajte.
- Vsebinsko ene vial z enkratnim odmerkom (bodisi 12 ml (odmerek 240 mg) bodisi 24 ml (odmerek 480 mg)) zdravila PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje dodajte v 250 ml napolnjeno infuzijsko vrečko, ki vsebuje 0,9 % natrijev klorid ali 5 % glukozo, in razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.
- Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS je bistra in brezbarvna do rumena. Razlike v barvi v tem okviru ne vplivajo na kakovost zdravila. Razredčeno raztopino morate pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite, da je razredčena raztopina motna, spremenjene barve ali poleg nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev vsebuje še druge snovi, jo zavržite. Če se vsebina vial doda v 250 ml infuzijsko vrečko z vehiklom, končna koncentracija letermovirja znaša 0,9 mg/ml (za odmerek 240 mg) in 1,8 mg/ml (za 480 mg odmerek).

Aplikacija

- Razredčena raztopina zdravila PREVYMIS se mora aplicirati skozi sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter.
- Razredčene raztopine ne aplicirajte skozi noben drug filter, razen skozi sterilni 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linijski filter.
- Aplicirajte le v obliki intravenske infuzije. Zdravila ne smete aplicirati s hitro intravensko infuzijo ali bolusno injekcijo.
- Po redčenju zdravilo PREVYMIS aplicirajte v obliki intravenske infuzije preko perifernega ali centralnega venskega katetra. Celoten čas infundiranja mora znašati približno 60 minut. Infundirajte celotno vsebino infuzijske vrečke.

Kompatibilne intravenske raztopine in druga zdravila

- Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je kompatibilno z 0,9 % raztopino natrijevega klorida in 5 % raztopino glukoze.

- Kompatibilna zdravila so navedena v nadaljevanju.
- Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v nadaljevanju.
- Zdravila PREVYMIS se ne sme aplicirati sočasno preko iste intravenske linije (ali kanile) z drugimi zdravili in kombinacijami vehiklov, razen tistimi, ki so navedeni v nadaljevanju.

Seznam kompatibilnih zdravil, če so zdravilo PREVYMIS in zdravila* pripravljene v 0,9 % natrijevem kloridu

- | | |
|---|---------------------|
| • natrijev ampicilinat | • flukonazol |
| • natrijev ampicilinat/natrijev sulbaktamat | • humani insulin |
| • antitimocitni globulin | • magnezijev sulfat |
| • kaspofungin | • metotreksat |
| • daptomicin | • mikafungin |
| • fentaniljev citrat | |

*Za potrditev kompatibilnosti pri sočasni uporabi glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Seznam kompatibilnih zdravil, če so zdravilo PREVYMIS in zdravila* pripravljene v 5 % glukozi.

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • amfotericin B (lipidni kompleks) [†] | • hidrokortizon natrijev sukcinat |
| • anidulafungin | • morfinijev sulfat |
| • natrijev cefazolinat | • noradrenalinijev bitartrat |
| • ceftarolin | • natrijev pantoprazolat |
| • natrijev ceftriaksonat | • kalijev klorid |
| • doripenem | • kalijev fosfat |
| • famotidin | • takrolimus |
| • folna kislina | • telavancin |
| • natrijev ganciklovir | • tigeciklin |

*Za potrditev kompatibilnosti pri sočasni uporabi glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila.

[†]Amfotericin B (lipidni kompleks) je kompatibilen z zdravilom PREVYMIS, amfotericin B (liposomski) pa ni kompatibilen (glejte poglavje 6.2).

Kompatibilni materiali infuzijskih vrečk in infuzijskih kompletov

Zdravilo PREVYMIS je kompatibilno z naslednjimi materiali infuzijskih vrečk in infuzijskih kompletov. Infuzijskih vrečk ali infuzijskih kompletov iz materialov, ki niso navedeni v nadaljevanju, ne smete uporabljati.

Materiali infuzijskih vrečk

polivinilklorid (PVC), etilen-vinil acetat (EVA) in poliolefin (polipropilen in polietilen)

Materiali infuzijskih kompletov

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

Plastifikatorji

Tris-(2-etilheksil)-trimelitat (TOTM), butil-benzilftalat (BBP)

Katetri

radiopačni poliuretan

Inkompatibilna zdravila

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje je fizikalno inkompatibilno z amiodaronijevim kloridom, amfotericinom B (liposomskim), aztreonamom, cefepimijevim kloridom, ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemijevim kloridom, filgrastimom, gentamicinijevim sulfatom, levofloksacinom, linezolidom, lorazepamom, midazolamijevim kloridom, mofetilnikofenolat kloridom, ondansetronom in palonosetronom.

Inkompatibilne infuzijske vrečke in materiali infuzijskih kompletov

Zdravilo PREVYMIS koncentrat za raztopino za infundiranje ni kompatibilno s plastifikatorji iz dietilheksilftalata (DEHP) in s sistemi za intravensko dajanje, ki vsebujejo poliuretan.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.