

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg letermovira.

PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 480 mg letermovira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete

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

PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PREVYMIS je indiciran za profilaksu reaktivacije citomegalovirusa (CMV) i CMV bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 15 kg koji su CMV-seropozitivni primatelji [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

PREVYMIS je indiciran za profilaksu CMV bolesti u CMV-seronegativnih odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primili transplantat bubrega od CMV-seropozitivnog davatelja [D+/R-].

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje letermovirom treba započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica ili transplantacije bubrega.

Doziranje

Letermovir je također dostupan u obliku granula u vrećici (20 mg i 120 mg) i u obliku koncentrata za otopinu za infuziju (240 mg i 480 mg).

Letermovir tablete, granule u vrećici i koncentrat za otopinu za infuziju mogu se međusobno zamjenjivati prema odluci liječnika. Kod prelaska s oralnih na intravensku formulaciju i obratno možda će biti potrebno prilagoditi dozu za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg. Za informacije o doziranju vidjeti informacije o lijeku za letermovir koncentrat za otopinu za infuziju.

HSCT

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

Produljena profilaksa letermovirom tijekom više od 100 dana nakon HSCT-a mogla bi koristiti nekim bolesnicima u kojih postoji visok rizik od kasne reaktivacije CMV-a (vidjeti dio 5.1). Sigurnost i djelotvornost primjene letermovira tijekom više od 200 dana nisu se ocjenjivale u kliničkim ispitivanjima.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 30 kg koji su primatelji HSCT-a

Preporučena doza letermovira je 480 mg jedanput na dan, a može se primjenjivati kao jedna tableta od 480 mg ili dvije tablete od 240 mg.

Za informacije o doziranju u bolesnika koji ne mogu progutati tablete vidjeti informacije o lijeku za letermovir granule u vrećici.

Prilagodba doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg koji su primatelji HSCT-a

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

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

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 15 kg do manje od 30 kg koji su primatelji HSCT-a

Preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan, a može se primjenjivati kao jedna tableta od 240 mg (vidjeti i dio 5.2).

Za informacije o doziranju u pedijatrijskih bolesnika koji ne mogu progutati tablete vidjeti informacije o lijeku za letermovir granule u vrećici.

Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 15 kg do manje od 30 kg koji su primatelji HSCT-a

Ako se oralni letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu letermovira treba smanjiti na 120 mg jedanput na dan (vidjeti i dijelove 4.5 i 5.2). Za informacije o doziranju u bolesnika kojima je potrebna doza od 120 mg, vidjeti informacije o lijeku za letermovir granule u vrećici.

- Ako se ciklosporin uvede nakon početka liječenja letermovirom, sljedeću dozu letermovira treba smanjiti na 120 mg jedanput na dan.
- Ako se primjena ciklosporina prekine nakon uvođenja letermovira, sljedeću dozu letermovira treba povećati na 240 mg jedanput na dan.
- Ako se primjena ciklosporina privremeno prekine zbog visokih razina ciklosporina, nije potrebno prilagođavati dozu letermovira.

Transplantacija bubrega

Liječenje letermovirom treba započeti na dan transplantacije, a najkasnije unutar 7 dana nakon transplantacije bubrega te nastaviti tijekom 200 dana nakon transplantacije.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primatelji transplantata bubrega

Preporučena doza letermovira je 480 mg jedanput na dan, a može se primjenjivati kao jedna tableta od 480 mg ili dvije tablete od 240 mg.

Za informacije o doziranju u bolesnika koji ne mogu progutati tablete vidjeti informacije o lijeku za letermovir granule u vrećici.

Prilagodba doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primatelji transplantata bubrega

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

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

Propuštena doza

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Istodobno oštećenje funkcije jetre i funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost letermovira u primatelja HSCT-a tjelesne težine manje od 5 kg i primatelja transplantata bubrega tjelesne težine manje od 40 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u primatelja transplantata bubrega tjelesne težine manje od 40 kg na temelju ekstrapolacije farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tabletu treba progutati cijelu, a može se uzeti s hranom ili bez nje. Tableta se ne smije lomiti, drobiti niti žvakati jer se te metode nisu ispitivale.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

Kada se letermovir primjenjuje u kombinaciji s ciklosporinom:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje CMV DNA u primatelja HSCT-a

U jednom ispitivanju faze 3 (P001) ustanovljene su sigurnost i djelotvornost letermovira u bolesnika podvrgnutih HSCT-u koji su prije uvođenja profilakse imali negativan nalaz testa na CMV DNA. Razina CMV DNA pratila se svaki tjedan do 14. tjedna nakon transplantacije, a nakon toga svaki drugi tjedan do 24. tjedna. U slučajevima klinički značajne razine CMV DNA u krvi ili CMV bolesti prekinuta je profilaksa letermoviom i uvedena standardna preemptivna terapija (PET) ili liječenje. U bolesnika kojima je uvedena profilaksa letermoviom, a naknadno je utvrđeno da im je nalaz početnog testa na CMV DNA bio pozitivan, profilaksa se mogla nastaviti ako nisu bili ispunjeni kriteriji za PET (vidjeti dio 5.1).

Rizik od nuspojava ili smanjenog terapijskog učinka zbog interakcija između lijekova

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

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

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

Interakcije s drugim lijekovima

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

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

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

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

Pomoćne tvari

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Opće informacije o razlikama u izloženosti između različitih režima liječenja letermovinom

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

Učinak drugih lijekova na letermovir

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

Induktori enzima koji metaboliziraju lijekove ili prijenosnika

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

- Primjeri snažnih induktora uključuju rifampicin, fenitoin, karbamazepin, rifabutin i fenobarbital.
- Primjeri umjerenih induktora uključuju tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz i etravirin.

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

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

Inhibitori OATP1B1 ili 3

Istodobna primjena letermovira i lijekova koji su inhibitori prijenosnika OATP1B1/3 može povišiti koncentracije letermovira u plazmi. Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom (snažnim inhibitorom OATP1B1/3), preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti Tablicu 1 i

dijelove 4.2 i 5.2). Ako se oralni letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, dozu letermovira treba smanjiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Preporučuje se oprez ako se kombinaciji letermovira i ciklosporina dodaju drugi inhibitori OATP1B1/3.

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

Inhibitori P-gp-a/BCRP-a

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

Učinak letermovira na druge lijekove

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

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

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

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

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A

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

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

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

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

Lijekovi koje prenosi OATP1B1/3

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

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

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9 i/ili CYP2C19

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

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8

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

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

Lijekovi koje prenosi P-gp u crijevima

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

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

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

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

Lijekovi koje prenosi bubrežni prijenosnik OAT3

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

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

Opće informacije

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

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

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

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

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

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

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

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir može znatno povišiti koncentracije tih statina u plazmi. Istodobna primjena s letermovinom primijenjenim samostalno se ne preporučuje. Kada se letermovir primjenjuje zajedno s ciklosporinom, primjena navedenih statina je kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija OATP1B1/3 i/ili BCRP-a)	Letermovir može povišiti koncentracije statina u plazmi. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s tim statinima, možda će biti potrebno smanjiti dozu statina [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, primjena pravastatina se ne preporučuje, dok će za fluvastatin možda biti potrebno smanjenje doze [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija.
Imunosupresivi		
ciklosporin (jedna doza od 50 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibicija CYP3A)	Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu letermovira treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan u odraslih (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1) i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti dio 4.2). Ako se oralni letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, dozu letermovira treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).
ciklosporin (jedna doza od 200 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibicija OATP1B1/3)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije ciklosporina u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovinom te sukladno njima prilagoditi dozu ciklosporina [#] .

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
mofetilmikofenolat (jedna doza od 1 g)/letermovir (480 mg na dan)	↔ mikofenolatna kiselina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sirolimus [‡] (jedna doza od 2 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inhibicija CYP3A) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Potrebno je često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovinom te sukladno njima prilagoditi dozu sirolimusa [#] . Preporučuje se često kontrolirati koncentracije sirolimusa pri uvođenju ili prekidu istodobne primjene ciklosporina i letermovira. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za sirolimus za specifične preporuke za doziranje kod primjene sirolimusa u kombinaciji s ciklosporinom. Porast koncentracija sirolimusa može biti veći kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom nego kada se letermovir primjenjuje sam.
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inhibicija CYP3A)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije takrolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovinom te sukladno njima prilagoditi dozu takrolimusa [#] .
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (80 mg dvaput na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg), jedna doza/letermovir (480 mg na dan)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
drugi oralni steroidni kontraceptivi sa sistemskim djelovanjem	Rizik od ↓ steroidnih kontraceptiva	Letermovir može sniziti koncentracije drugih oralnih steroidnih kontraceptiva u plazmi i tako utjecati na njihovu djelotvornost. Kako bi se osigurao odgovarajući kontracepcijski učinak oralnog kontraceptiva, treba odabrati lijekove koji sadrže EE i LNG.
Antidiijabetici		
repaglinid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ ili ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, inhibicija CYP2C8 i OATP1B)	Letermovir može povisiti ili sniziti koncentracije repaglinida u plazmi. (Neto učinak nije poznat.) Ne preporučuje se istodobna primjena. Očekuje se da će pri istodobnoj primjeni letermovira i ciklosporina koncentracije repaglinida u plazmi porasti zbog dodatne inhibicije OATP1B uzrokovane djelovanjem ciklosporina. Ne preporučuje se istodobna primjena [#] .
gliburid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ gliburid (inhibicija OATP1B1/3, inhibicija CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir može povisiti koncentracije gliburida u plazmi. Preporučuje se često kontrolirati koncentracije glukoze tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za gliburid za specifične preporuke za doziranje.
Antiepileptici (vidjeti i tekst s općim informacijama)		
karbamazepin, fenobarbital	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Karbamazepin ili fenobarbital mogu sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i karbamazepina i fenobarbitala se ne preporučuje.
fenitoin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Letermovir može sniziti koncentracije fenitoina u plazmi. Istodobna primjena letermovira i fenitoina se ne preporučuje.

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se letermovir u majčino mlijeko.

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

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja letermovirom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nije bilo učinaka na plodnost ženki štakora. Opažena je ireverzibilna toksičnost za testise i štetan utjecaj na plodnost mužjaka štakora, ali ne i mužjaka miševa ili majmuna (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ocjena sigurnosti letermovira temeljila se na trima kliničkim ispitivanjima faze 3.

HSCT

U ispitivanju P001, 565 odraslih primatelja HSCT-a primalo je letermovir ili placebo do 14. tjedna nakon transplantacije, nakon čega je uslijedilo praćenje sigurnosti do 24. tjedna nakon transplantacije (vidjeti dio 5.1). Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u najmanje 1% ispitanika u skupini liječenoj letermovirom i čija je učestalost bila veća uz letermovir nego uz placebo, bile su mučnina (7,2%), proljev (2,4%) i povraćanje (1,9%). Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida primjene letermovira bile su mučnina (1,6%), povraćanje (0,8%) i bol u abdomenu (0,5%).

U ispitivanju P040, 218 odraslih primatelja HSCT-a primalo je letermovir ili placebo od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a, nakon čega je uslijedilo praćenje sigurnosti do 48. tjedna nakon HSCT-a (vidjeti dio 5.1). Prijavljene nuspojave bile su u skladu sa sigurnosnim profilom letermovira opisanim u ispitivanju P001.

Transplantacija bubrega

U ispitivanju P002, 292 odrasla primatelja transplantata bubrega primala su letermovir do 28. tjedna (~200 dana) nakon transplantacije (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava

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

Tablica 2: Nuspojave zabilježene kod primjene letermovira

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

Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti letermovira u pedijatrijskih bolesnika od rođenja do dobi od 18 godina temeljila se na kliničkom ispitivanju faze 2b (P030). U ispitivanju P030, 63 primatelja HSCT-a liječeno je letermoviom do 14. tjedna nakon HSCT-a. Njihova je dobna raspodjela bila sljedeća: 28 adolescenata, 14 djece u dobi od 7 do manje od 12 godina, 13 djece u dobi od 2 do manje od 7 godina i 8 djece mlađe od 2 godine (od kojih je 5 bilo mlađe od 1 godine). Nuspojave su bile u skladu s onima opaženima u kliničkim ispitivanjima letermovira u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroici za sistemska primjena, antiviroici koji djeluju direktno, ATK oznaka: J05AX18

Mehanizam djelovanja

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

Antivirusna aktivnost

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

Virusna rezistencija

U staničnoj kulturi

Geni CMV-a *UL51*, *UL56* i *UL89* kodiraju podjedinice terminaze CMV DNA. U staničnoj su kulturi potvrđeni mutirani oblici CMV-a smanjene osjetljivosti na letermovir. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a kod kojih su mapiranjem utvrđene supstitucije u genima za podjedinice pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) i pUL89 (N320H, D344E) bile su 1,6 do < 10 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; navedene supstitucije vjerojatno nisu klinički značajne. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a koji su u genu za podjedinicu pUL51 imali supstituciju A95V ili u genu za podjedinicu pUL56 supstitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S i R369T bile su 10 do 9300 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; neke od tih supstitucija opažene su u bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod kojih je profilaksa bila neuspješna (vidjeti u nastavku).

U kliničkim ispitivanjima

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

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

U drugom ispitivanju faze 3 (P040) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 32 odrasla ispitanika (neovisno o liječenju koje su primali) u kojih je profilaksa bila neuspješna ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. Nisu pronađene supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir iznad validirane granične vrijednosti testa od 5%.

U trećem ispitivanju faze 3 (P002) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 52 odrasla ispitanika liječena letermovinom u kojih se razvila CMV bolest ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. Nisu pronađene supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir iznad validirane granične vrijednosti testa od 5%.

U ispitivanju faze 2b (P030) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 10 pedijatrijskih ispitanika liječenih letermovinom pri posjetu radi ocjene CMV infekcije. U dva su ispitanika pronađene ukupno dvije supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir, a u oba je slučaja mapiranje ukazalo na supstitucije u genu za pUL56. Jedan je ispitanik imao supstituciju R369S, a drugi supstituciju C325W.

Križna rezistencija

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

Elektrofiziologija srca

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli CMV-seropozitivni primatelji [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica

P001: Profilaksa do 14. tjedna (~100 dana) nakon HSCT-a

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

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

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

leukemija (38%), mijeloblastični sindrom (15%) i limfom (13%). Dvanaest posto (12%) ispitanika bilo je pozitivno na CMV DNA na početku ispitivanja.

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

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

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

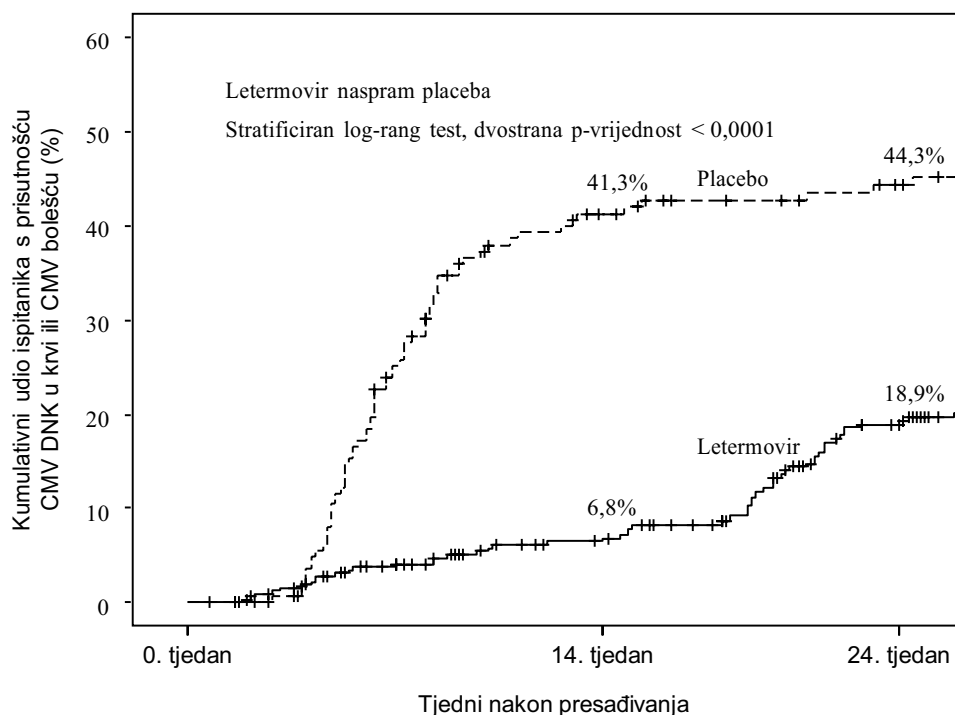
U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo, kako je prikazano u Tablici 3. Procijenjena razlika između liječenja od -23,5% bila je statistički značajna (jednostrana p-vrijednost < 0,0001).

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

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

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

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

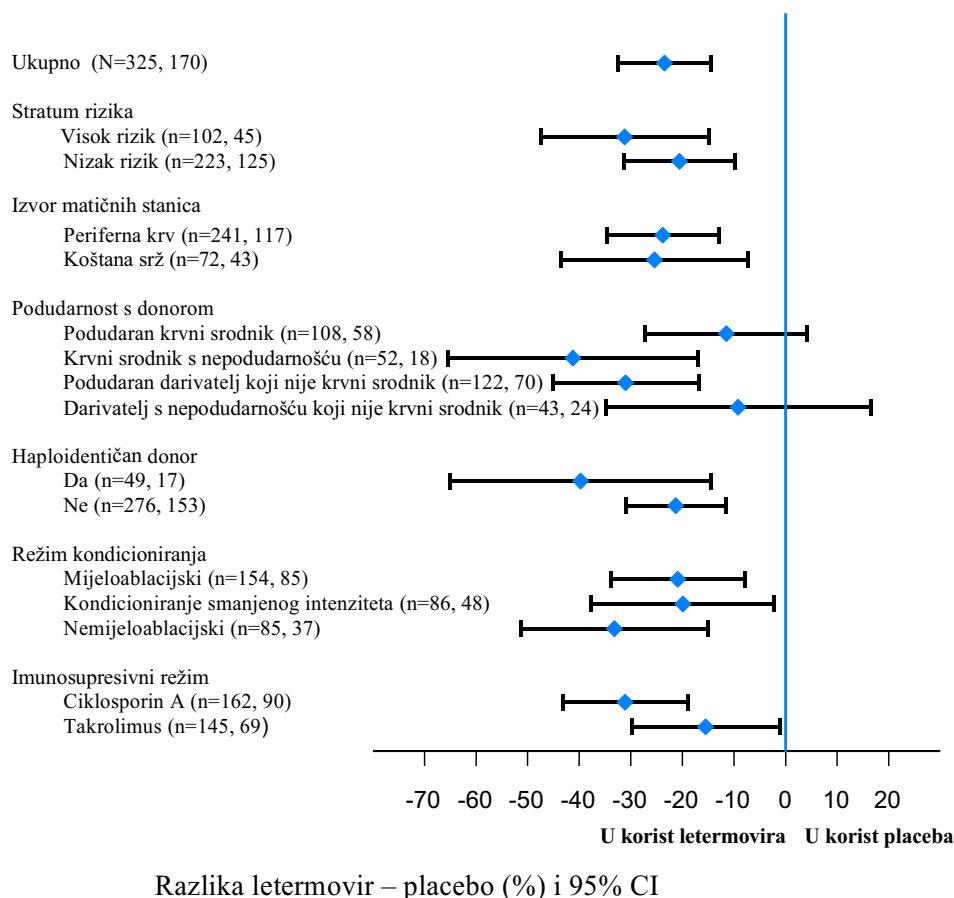


Broj ispitanika pod rizikom			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

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

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

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



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

P040: Profilaksa od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a

Djelotvornost produljenja profilakse letermovinom od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a u bolesnika izloženih riziku od kasne CMV infekcije i bolesti ocjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (P040) u odraslih CMV-seropozitivnih primatelja [R+] alogenog HSCT-a. Pogodni ispitanici koji su dovršili profilaksu letermovinom u trajanju od ~100 dana nakon HSCT-a bili su randomizirani (2:1) za primanje letermovira ili placeba od 14. tjedna do 28. tjedna nakon HSCT-a. Ispitanike se pratilo do 28. tjedna nakon HSCT-a kako bi se utvrdila primarna mjera ishoda za djelotvornost te ih se nastavilo pratiti i nakon završetka liječenja, do 48. tjedna nakon HSCT-a.

Od 218 liječenih ispitanika njih 144 primala su letermovir, a 74 placebo. Medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon: 20 - 74 godine); 62% ispitanika bili su muškarci; 79% ispitanika bili su bijelci, 11% Azijci, 2% crnci, a njih 10% bilo je hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Najčešći razlozi za transplantaciju bili su akutna mijeloična leukemija (42%), akutna limfocitna leukemija (15%) i mijelodisplastični sindrom (11%).

Na početku ispitivanja svi su ispitanici imali faktore rizika za kasnu CMV infekciju i bolest, pri čemu je 64% njih imalo dva ili više takvih faktora. Faktori rizika uključivali su sljedeće: davatelj je HLA-podudaran krvni srodnik (brat ili sestra) koji ima najmanje jednu nepodudarnost na jednom od sljedeća tri lokusa gena *HLA*: HLA-A, -B ili -DR; haploidentičan davatelj; davatelj nije krvni srodnik i ima najmanje jednu nepodudarnost na jednom od sljedeća četiri lokusa gena *HLA*: HLA-A, -B, -C

i -DRB1; kao izvor matičnih stanica korištena je krv iz pupkovine; korišten je transplantat podvrgnut deplekciji T-stanica *ex vivo*; primjena antitimocitnog globulina; primjena alemtuzumaba; primjena sistemskog prednizona (ili ekvivalenta) u dozi od ≥ 1 mg/kg tjelesne težine na dan.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju P040 bila je incidencija klinički značajne CMV infekcije do 28. tjedna nakon HSCT-a. Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao razvoj bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om ili uvođenje preemptivne terapije (PET) protiv CMV-a na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. Koristio se pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (engl. *Observed Failure*, OF), prema kojem se ispitanike u kojih se razvila klinički značajna CMV infekcija ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog viremije smatralo neuspješno liječenima.

U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo, kako je prikazano u Tablici 4. Procijenjena razlika između liječenja od -16,1% bila je statistički značajna (jednstrana p-vrijednost = 0,0005). Podaci o djelotvornosti dosljedno su govorili u prilog letermoviru u svim podskupinama prema značajkama ispitanika (dob, spol, rasa) i faktorima rizika za kasnu CMV infekciju i bolest.

Tablica 4: P040: Rezultati za djelotvornost u primatelja HSCT-a izloženih riziku od kasne CMV infekcije i bolesti (OF pristup, FAS populacija)

Parametar	Letermovir (~200 dana primjene letermovira) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dana primjene letermovira) (N=74) n (%)
Neuspjeh liječenja*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinički značajna CMV infekcija do 28. tjedna [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Uvođenje PET terapije na temelju dokumentirane CMV viremije	1 (0,7)	11 (14,9)
Bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om	1 (0,7)	2 (2,7)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog CMV viremije prije 28. tjedna	2 (1,4)	1 (1,4)
Razlika između liječenja prilagođena za stratum (letermovir [~200 dana primjene letermovira] - placebo [~100 dana primjene letermovira])[‡]		
Razlika (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-vrijednost	0,0005	
* Kategorije neuspjeha međusobno su isključive, a temelje se na hijerarhiji kategorija prema navedenom redoslijedu. [†] Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om (dokazana ili vjerojatna) ili uvođenje PET terapije na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. [‡] 95% CI i p-vrijednosti za razlike između liječenja s obzirom na postotni odgovor izračunate su Mantel-Haenszelovom metodom prilagođenom za stratum, pri čemu je razlika ponderirana prema harmoničnoj srednjoj vrijednosti veličine uzorka po skupini za svaki stratum (haploiditičan davatelj: da ili ne). Za utvrđivanje statističke značajnosti koristila se jednostrana p-vrijednost ≤ 0,0249. Postupanje s vrijednostima koje nedostaju: pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (OF). Prema OF pristupu neuspjeh se definirao kao svi ispitanici u kojih se u razdoblju od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a razvila klinički značajna CMV infekcija ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini. n (%) = broj (postotak) ispitanika u svakoj podskupini.		

P002: Odrasli CMV-seronegativni primatelji transplantata bubrega od CMV-seropozitivnog davatelja [D+/R-]

Radi ocjene profilakse letermovinom kao strategije za sprječavanje CMV bolesti u primatelja transplantata bubrega, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivnim usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju faze 3 za utvrđivanje neinferiornosti (P002), a koje je provedeno u visokorizičnih [D+/R-] odraslih primatelja transplantata bubrega. Ispitanici su bili randomizirani (1:1) za primanje letermovira ili valganciklovira. Letermovir se primjenjivao istodobno s aciklovikom. Valganciklovir se primjenjivao istodobno s placebom u obliku koji je odgovarao acikloviru. Randomizacija je bila stratificirana prema primjeni izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije (da ili ne). Liječenje letermovinom ili valganciklovikom započelo je između 0. i 7. dana nakon transplantacije bubrega i trajalo do 28. tjedna (~200 dana) nakon transplantacije. Ispitanike se pratilo do 52. tjedna nakon transplantacije.

Od 589 liječenih ispitanika njih 292 primala su letermovir, dok je njih 297 primalo valganciklovir. Medijan dobi iznosio je 51 godinu (raspon: 18 - 82 godine); 72% ispitanika bili su muškarci; 84% ispitanika bili su bijelci, 2% Azijci, 9% crnci, a njih 17% bilo je hispanskog ili latinoameričkog podrijetla; 60% ispitanika primilo je bubreg preminulog davatelja. Najčešći primarni razlozi za transplantaciju bili su urođena cistična bolest bubrega (17%), hipertenzija (16%) i dijabetes/dijabetička nefropatija (14%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju P002 bila je incidencija CMV bolesti (bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om ili CMV sindrom, koje je potvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo) do 52. tjedna nakon transplantacije. Koristio se OF pristup, prema kojem se ispitanike koji su iz bilo kojeg razloga prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci o ishodu u specifičnoj vremenskoj točki nije smatralo neuspješno liječenima.

U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao neinferiornost u odnosu na valganciklovir, kako je prikazano u Tablici 5.

Tablica 5: P002: Rezultati za djelotvornost u primatelja transplantata bubrega (OF pristup, FAS populacija)

Parametar	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciklovir (N=297) n (%)
CMV bolest* do 52. tjedna	30 (10,4)	35 (11,8)
Razlika između liječenja prilagođena za stratum (letermovir - valganciklovir) [†]		
Razlika (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* Slučajeve CMV bolesti potvrdilo je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo.
[†] 95% CI za razlike između liječenja s obzirom na postotni odgovor izračunate su Mantel-Haenszelovom metodom prilagođenom za stratum, pri čemu je razlika ponderirana prema harmoničnoj srednjoj vrijednosti veličine uzorka po skupini za svaki stratum (primjena izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije: da ili ne).
[‡] Pri granici neinferiornosti od 10% letermovir je neinferioran valgancikloviru.
Postupanje s vrijednostima koje nedostaju: pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (OF). Prema OF pristupu, ispitanike koji iz bilo kojeg razloga prijevremeno prekinu sudjelovanje u ispitivanju ne smatra se neuspješno liječenima.
Napomena: Ispitanici randomizirani u skupinu liječenu letermovinom primali su aciklovir za profilaksu infekcije virusom *herpes simplex* (HSV) i virusom *varicella zoster* (VZV). Ispitanici randomizirani u skupinu liječenu valganciklovikom primali su placebo u obliku koji je odgovarao acikloviru.
N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini.
n (%) = broj (postotak) ispitanika u svakoj podskupini.

Djelotvornost je bila usporediva u svim podskupinama, uključujući one prema spolu, dobi, rasi, regiji i primjeni izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije (da ili ne).

Pedijatrijska populacija

P030: Pedijatrijski primatelji alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica

Radi ocjene profilakse letermovinom kao strategije za sprječavanje CMV infekcije ili bolesti u pedijatrijskih primatelja transplantata, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, otvorenom, neusporednom ispitivanju faze 2b (P030) u pedijatrijskih primatelja alogenog HSCT-a. Primjena ispitivanog lijeka započela je nakon HSCT-a (između 0. i 28. dana nakon HSCT-a) i trajala do 14. tjedna nakon HSCT-a. Ispitivani lijek primjenjivao se ili peroralno ili intravenski; doza letermovira ovisila je o dobi, tjelesnoj težini i formulaciji lijeka.

Među 63 liječena ispitanika, 8 ih je bilo u dobi od 0 do 2 godine, 27 u dobi od 2 do manje od 12 godina, a 28 u dobi od 12 do manje od 18 godina. Na početku ispitivanja 87% ispitanika primalo je mijeloablacijsku terapiju, 67% primalo je ciklosporin, a njih 27% primalo je takrolimus. Najčešći primarni razlozi za transplantaciju u ukupnoj su populaciji bili akutna mijeloična leukemija (18%) i aplastična anemija (10%), a u djece mlađe od 2 godine kombinirana imunodeficijencija (37,5%) i obiteljska hemofagocitna limfohistiocitoza (25,0%).

Sekundarna mjera ishoda za djelotvornost

Mjere ishoda za djelotvornost u ispitivanju P030 bile su sekundarne mjere ishoda i uključivale su incidenciju klinički značajne CMV infekcije do 14. tjedna nakon HSCT-a te do 24. tjedna nakon HSCT-a. Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao razvoj bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om ili uvođenje preemtivne terapije (PET) protiv CMV-a na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. Incidencija klinički značajne CMV infekcije iznosila je 7,1% do 14. tjedna nakon HSCT-a, odnosno 10,7% do 24. tjedna nakon HSCT-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U zdravih je odraslih ispitanika farmakokinetika letermovira okarakterizirana nakon peroralne i intravenske primjene. Izloženost letermoviru povećala se više nego proporcionalno dozi i kod peroralne i kod intravenske primjene. Mehanizam je vjerojatno zasićenje/autoinhibicija OATP1B1/3. Farmakokinetika letermovira također je okarakterizirana nakon peroralne i intravenske primjene u odraslih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 6) i pedijatrijskih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 8 i Tablicu 9) te nakon peroralne primjene u odraslih primatelja transplantata bubrega (vidjeti Tablicu 7).

Zdravi odrasli ispitanici

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

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

Odrasli primatelji HSCT-a

AUC letermovira procijenjen je u populacijskim farmakokinetičkim analizama na temelju podataka iz ispitivanja faze 3 P001 (vidjeti Tablicu 6). Razlike u izloženosti kod različitih režima liječenja nisu klinički značajne; djelotvornost je bila postojana kroz cijeli raspon razina izloženosti opažen u ispitivanju P001.

Tablica 6: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira u odraslih primatelja HSCT-a

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

Odrasli primatelji transplantata bubrega

AUC letermovira procijenjen je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi na temelju podataka iz P002 ispitivanja faze 3 (vidjeti Tablicu 7). Djelotvornost je bila postojana kroz cijeli raspon razina izloženosti opažen u ispitivanju P002.

Tablica 7: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira u odraslih primatelja transplantata bubrega

Režim liječenja	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
480 mg peroralno, bez ciklosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg peroralno, uz ciklosporin	57 700 (26 900; 135 000)
*Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja faze 3 koji je uključivao interindividualnu varijabilnost. Napomena: nije se ispitivala farmakokinetika letermovira nakon intravenske primjene u primatelja transplantata bubrega; međutim, projicirani AUC nakon intravenske primjene sličan je modelom predviđenom AUC-u nakon intravenske primjene u primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 6).	

Apsorpcija

U zdravih odraslih ispitanika letermovir se brzo apsorbirao, uz medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) od 1,5 do 3,0 sata, nakon čega su koncentracije padale u dvije faze. Procijenjena bioraspoloživost letermovira u odraslih primatelja HSCT-a iznosila je približno 35% kada se letermovir primjenjivao peroralno u dozi od 480 mg jedanput na dan bez ciklosporina. Procijenjena interindividualna varijabilnost bioraspoloživosti iznosila je približno 37%. Procijenjena bioraspoloživost letermovira u odraslih primatelja transplantata bubrega iznosila je približno 60% kada se letermovir primjenjivao peroralno u dozi od 480 mg jedanput na dan bez ciklosporina.

Učinak ciklosporina

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

Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti dio 4.2). Ako se oralni letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, dozu letermovira treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Učinak hrane

Peroralna primjena jedne doze letermovir tableta od 480 mg zajedno sa standardnim visokokaloričnim obrokom s visokim udjelom masnoća u zdravih odraslih ispitanika nije utjecala na sveukupnu

izloženost (AUC), dok je povećala vršne vrijednosti (C_{max}) letermovira za približno 30%. Letermovir tablete mogu se primjenjivati peroralno s hranom ili bez nje, kako je primjenjivano u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.2).

Peroralna primjena jedne doze letermovir granula od 240 mg zajedno s kašastom hranom (pudingom ili pireom od jabuke) u zdravih odraslih ispitanika dovela je do povećanja ukupne izloženosti (AUC) za približno 13% odnosno 20% te do povećanja vršnih vrijednosti (C_{max}) letermovira za približno 25% odnosno 33%. Letermovir granule mogu se primjenjivati s kašastom hranom, kako je primjenjivano u pedijatrijskom ispitivanju (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

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

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

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Izlučivanje

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

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

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

ispitanika. Promjene u izloženosti letermoviru u odraslih ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu klinički značajne.

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

Oštećenje funkcije bubrega

Kliničko ispitivanje u populaciji s oštećenjem funkcije bubrega

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

Nakon transplantacije bubrega (P002)

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, AUC letermovira bio je približno 12%, 27% i 35% viši u odraslih ispitanika s blagim (CrCl ≥ 60 i < 90 ml/min), umjerenim (CrCl ≥ 30 i < 60 ml/min) odnosno teškim (CrCl ≥ 15 i < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega nego u onih kojima je CrCl iznosio ≥ 90 ml/min. Te se promjene ne smatraju klinički značajnima.

Tjelesna težina

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama provedenima u zdravih odraslih ispitanika, procjenjuje se da je AUC letermovira 18,7% niži u ispitanika tjelesne težine 80 - 100 kg nego u onih koji teže 67 kg. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u odraslih primatelja transplantata bubrega (P002), procjenjuje se da je AUC letermovira 26% niži u ispitanika tjelesne težine > 80 kg nego u onih koji teže ≤ 80 kg. Te razlike nisu klinički značajne.

Rasa

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

Spol

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

AUC letermovira u pedijatrijskih primatelja HSCT-a procijenjen je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju opaženih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja P030 (vidjeti Tablicu 8 i Tablicu 9). Razine izloženosti u pedijatrijskih primatelja HSCT-a u svim su razredima tjelesne težine unutar referentnih raspona izloženosti kod odraslih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 8: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira nakon peroralne primjene u pedijatrijskih primatelja HSCT-a

Tjelesna težina	Peroralna doza, bez ciklosporina	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*	Peroralna doza, s ciklosporinom	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
30 kg i više	480 mg	39 100 (18 700 - 81 300)	240 mg	49 100 (23 200 - 104 000)
15 kg do manje od 30 kg	240 mg	38 900 (20 200 - 74 300)	120 mg	51 000 (26 600 - 98 200)
7,5 kg do manje od 15 kg	120 mg	32 000 (16 700 - 59 300)	60 mg	41 600 (22 300 - 81 100)
5 kg do manje od 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200 - 55 000)	40 mg	39 000 (20 600 - 72 000)
* Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja u pedijatrijskih primatelja HSCT-a koji je uključivao interindividualnu varijabilnost.				

Tablica 9: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira nakon intravenske primjene u pedijatrijskih primatelja HSCT-a

Tjelesna težina	Intravenska doza, bez ciklosporina	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*	Intravenska doza, s ciklosporinom	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
30 kg i više	480 mg	111 000 (55 700 - 218 000)	240 mg	59 800 (28 400 - 120 000)
15 kg do manje od 30 kg	120 mg	57 200 (29 700 - 113 000)	120 mg	61 100 (29 900 - 121 000)
7,5 kg do manje od 15 kg	60 mg	46 000 (24 300 - 83 900)	60 mg	49 200 (25 800 - 93 800)
5 kg do manje od 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300 - 81 000)	40 mg	45 900 (24 900 - 82 200)
* Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja u pedijatrijskih primatelja HSCT-a koji je uključivao interindividualnu varijabilnost.				

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Općenita toksičnost

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

Kancerogenost

U šestomjesečnom ispitivanju kancerogenosti nakon peroralne primjene provedenom na RasH2 transgeničnim (Tg.RasH2) miševima nisu opaženi dokazi tumorogeneze relevantne za ljude do najviših ispitivanih doza, koje su iznosile 150 mg/kg na dan u mužjaka odnosno 300 mg/kg na dan u ženki.

Mutageneza

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

Reprodukcija

Plodnost

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

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

Razvoj

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

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

Film ovojnica

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PREVYMIS 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

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

PREVYMIS 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

Ovaj lijek sadrži 1800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) po bočici od 240 mg.
Ovaj lijek sadrži 3600 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) po bočici od 480 mg.

Za dodatne informacije vidjeti dio 4.2.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PREVYMIS je indiciran za profilaksu reaktivacije citomegalovirusa (CMV) i CMV bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 5 kg koji su CMV-seropozitivni primatelji [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

PREVYMIS je indiciran za profilaksu CMV bolesti u CMV-seronegativnih odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primili transplantat bubrega od CMV-seropozitivnog davatelja [D+/R-].

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje letermovirom treba započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica ili transplantacije bubrega.

Doziranje

Letermovir je također dostupan i u oblicima za peroralnu primjenu (filmom obložene tablete od 240 mg i 480 mg te granule u vrećici od 20 mg i 120 mg).

Letermovir tablete, granule u vrećici i koncentrat za otopinu za infuziju mogu se međusobno zamjenjivati prema odluci liječnika. Kod prelaska s oralnih na intravensku formulaciju i obratno možda će biti potrebno prilagoditi dozu za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg. Za informacije o doziranju vidjeti informacije o lijeku za letermovir filmom obložene tablete i letermovir granule u vrećici.

HSCT

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

Produljena profilaksa letermovirom tijekom više od 100 dana nakon HSCT-a mogla bi koristiti nekim bolesnicima u kojih postoji visok rizik od kasne reaktivacije CMV-a (vidjeti dio 5.1). Sigurnost i djelotvornost primjene letermovira tijekom više od 200 dana nisu se ocjenjivale u kliničkim ispitivanjima.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 30 kg koji su primatelji HSCT-a
Preporučena doza letermovira je 480 mg jedanput na dan.

Prilagodba doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg koji su primatelji HSCT-a

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

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

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg koji su primatelji HSCT-a

Preporučene doze letermovira za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg navedene su u Tablici 1 (vidjeti i dio 5.2). Letermovir treba primijeniti jedanput na dan.

Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg koji su primatelji HSCT-a

Ako se intravenski letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu letermovira nije potrebno prilagođavati, kao što je prikazano u Tablici 1 (vidjeti i dijelove 4.5 i 5.2).

Tablica 1: Preporučena doza letermovir koncentrata za otopinu za infuziju kod primjene bez ciklosporina ili s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg

Tjelesna težina	Dnevna intravenska doza kod primjene s ciklosporinom ili bez ciklosporina
15 kg do manje od 30 kg	120 mg
7,5 kg do manje od 15 kg	60 mg
5 kg do manje od 7,5 kg	40 mg

Transplantacija bubrega

Liječenje letermovirom treba započeti na dan transplantacije, a najkasnije unutar 7 dana nakon transplantacije bubrega te nastaviti tijekom 200 dana nakon transplantacije.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primatelji transplantata bubrega

Preporučena doza letermovira je 480 mg jedanput na dan.

Prilagodba doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primatelji transplantata bubrega

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

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

Propuštena doza

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Istodobno oštećenje funkcije jetre i funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju sadrži hidroksipropilbetadeks (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min) ili u male djece (mlađe od 2 godine) liječene lijekom PREVYMIS može doći do akumulacije hidroksipropilbetadeksa. U tih bolesnika treba pažljivo kontrolirati razine kreatinina u serumu.

Pedijatrijska populacija

Ako je to moguće, intravenska primjena ne bi smjela trajati dulje od 4 tjedna.

Sigurnost i djelotvornost letermovira u primatelja HSCT-a tjelesne težine manje od 5 kg i primatelja transplantata bubrega tjelesne težine manje od 40 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u primatelja transplantata bubrega tjelesne težine manje od 40 kg na temelju ekstrapolacije farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka.

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

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

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

Letermovir se primjenjuje isključivo kao intravenska infuzija.

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

Kada se letermovir primjenjuje u kombinaciji s ciklosporinom:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje CMV DNA u primatelja HSCT-a

U jednom ispitivanju faze 3 (P001) ustanovljene su sigurnost i djelotvornost letermovira u bolesnika podvrgnutih HSCT-u koji su prije uvođenja profilakse imali negativan nalaz testa na CMV DNA. Razina CMV DNA pratila se svaki tjedan do 14. tjedna nakon transplantacije, a nakon toga svaki drugi tjedan do 24. tjedna. U slučajevima klinički značajne razine CMV DNA u krvi ili CMV bolesti prekinuta je profilaksa letermoviom i uvedena standardna preemptivna terapija (PET) ili liječenje. U bolesnika kojima je uvedena profilaksa letermoviom, a naknadno je utvrđeno da im je nalaz početnog testa na CMV DNA bio pozitivan, profilaksa se mogla nastaviti ako nisu bili ispunjeni kriteriji za PET (vidjeti dio 5.1).

Rizik od nuspojava ili smanjenog terapijskog učinka zbog interakcija između lijekova

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

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

U Tablici 2 navedeni su koraci za sprječavanje ili zbrinjavanje tih poznatih ili potencijalno značajnih interakcija između lijekova, uključujući preporuke za doziranje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima

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

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

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

Letermovir može povisiti koncentracije u plazmi lijekova koje prenosi OATP1B1/3, kao što su mnogi statini (vidjeti dio 4.5 i Tablicu 2).

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

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

Pomoćne tvari

Natrij

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

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

Ciklodekstrin

Ovaj lijek sadrži 300 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) po dozi od 40 mg.
Ovaj lijek sadrži 450 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) po dozi od 60 mg.
Ovaj lijek sadrži 900 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) po dozi od 120 mg.
Ovaj lijek sadrži 1800 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) po dozi od 240 mg.
Ovaj lijek sadrži 3600 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) po dozi od 480 mg.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Opće informacije o razlikama u izloženosti između različitih režima liječenja letermovinom

- Procijenjena izloženost letermoviru u plazmi razlikuje se ovisno o režimu doziranja koji se koristi (vidjeti tablicu u dijelu 5.2). Stoga će kliničke posljedice interakcija između lijekova za letermovir ovisiti o tome koji se režim liječenja letermovinom koristi i o tome primjenjuje li se on u kombinaciji s ciklosporinom ili ne.
- Primjena ciklosporina u kombinaciji s letermovinom može dovesti do izraženijih ili dodatnih učinaka na istodobno primijenjene lijekove u odnosu na primjenu samo letermovira (vidjeti Tablicu 2).

Učinak drugih lijekova na letermovir

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

Induktori enzima koji metaboliziraju lijekove ili prijenosnika

Ne preporučuje se istodobna primjena letermovira (s ciklosporinom ili bez njega) i snažnih ili umjerenih induktora prijenosnika (npr. P-gp-a) i/ili enzima (npr. UGT-ova) jer to može dovesti do supertapijske izloženosti letermoviru (vidjeti Tablicu 2).

- Primjeri snažnih induktora uključuju rifampicin, fenitoin, karbamazepin, rifabutin i fenobarbital.
- Primjeri umjerenih induktora uključuju tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz i etravirin.

Istodobna primjena rifampicina dovela je do početnog povećanja koncentracija letermovira u plazmi (zbog inhibicije OATP1B1/3 i/ili P-gp-a) koje nije bilo klinički značajno, a zatim je, s daljnjom istodobnom primjenom rifampicina, uslijedilo klinički značajno sniženje koncentracija letermovira u plazmi (zbog indukcije P-gp-a/UGT-a) (vidjeti Tablicu 2).

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

Inhibitori OATP1B1 ili 3

Istodobna primjena letermovira i lijekova koji su inhibitori prijenosnika OATP1B1/3 može povisiti koncentracije letermovira u plazmi. Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom (snažnim inhibitorom OATP1B1/3), preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti Tablicu 2 i dijelove 4.2 i 5.2). Ako se intravenski letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, nije potrebno prilagođavati dozu letermovira (vidjeti Tablicu 2 i dijelove 4.2 i 5.2). Preporučuje se oprez ako se kombinaciji letermovira i ciklosporina dodaju drugi inhibitori OATP1B1/3.

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

Inhibitori P-gp-a/BCRP-a

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

Učinak letermovira na druge lijekove

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

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

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

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

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A

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

- Primjeri takvih lijekova uključuju određene imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), inhibitore HMG-CoA reduktaze i amiodaron (vidjeti Tablicu 2). Primjena pimoziida i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

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

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

Lijekovi koje prenosi OATP1B1/3

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

- Primjeri takvih lijekova uključuju inhibitore HMG-CoA reduktaze, feksofenadin, repaglinid i gliburid (vidjeti Tablicu 2). Kada se uspoređuje režim primjene letermovira bez ciklosporina, učinak je izraženiji nakon intravenske nego nakon peroralne primjene letermovira.

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9 i/ili CYP2C19

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

- Primjeri takvih lijekova uključuju varfarin, vorikonazol, diazepam, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (vidjeti Tablicu 2). Očekuje se da će učinak biti manje izražen nakon peroralne primjene letermovira bez ciklosporina nego nakon intravenske primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega ili nakon peroralne primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom. To treba uzeti u obzir kada se režim primjene letermovira mijenja tijekom liječenja supstratom CYP2C9 ili CYP2C19. Za vremenski tijek interakcije vidjeti i prethodno navedene opće informacije o indukciji.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8

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

- Primjer lijeka koji se uglavnom eliminira putem CYP2C8 je repaglinid (vidjeti Tablicu 2). Istodobna primjena repaglinida i letermovira, u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega, se ne preporučuje.

Lijekovi koje prenosi P-gp u crijevima

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

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

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

- Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2B6 uključuju bupropion.

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

Lijekovi koje prenosi bubrežni prijenosnik OAT3

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

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

Opće informacije

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

U Tablici 2 navodi se popis utvrđenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima. Opisane interakcije s drugim lijekovima temelje se na provedenim ispitivanjima letermovira u odraslih ili predstavljaju predviđene interakcije između lijekova koje bi mogle nastupiti kod primjene letermovira (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.1 i 5.2).

Tablica 2: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima. Treba napomenuti da tablica ne uključuje sve moguće interakcije, već daje primjere klinički značajnih interakcija. Vidjeti i prethodno navedene opće informacije o interakcijama s drugim lijekovima.

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

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
Antibiotici		
naftilcin	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Naftilcin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i naftilcina se ne preporučuje.
Antimikotici		
flukonazol (jedna doza od 400 mg)/letermovir (jedna doza od 480 mg)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interakcija u stanju dinamičke ravnoteže se nije ispitala. Očekivano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
itrakonazol (200 mg jedanput na dan peroralno)/letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
posakonazol [‡] (jedna doza od 300 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
vorikonazol [‡] (200 mg dvaput na dan)/letermovir (480 mg na dan)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se terapijsko praćenje koncentracija vorikonazola [#] tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira ili promjene imunosupresiva.
Antimikobakterici		
rifabutin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Rifabutin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i rifabutina se ne preporučuje.
rifampicin		Višestruke doze rifampicina snižuju koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i rifampicina se ne preporučuje.
(jedna doza od 600 mg peroralno)/ letermovir (jedna doza od 480 mg peroralno)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inhibicija OATP1B1/3 i/ili P-gp-a)	
(jedna doza od 600 mg intravenski)/ letermovir (jedna doza od 480 mg peroralno)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (inhibicija OATP1B1/3 i/ili P-gp-a)	
(600 mg jedanput na dan peroralno)/ letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Zbroj inhibicije OATP1B1/3 i/ili P-gp-a i indukcije P-gp-a/UGT-a)	

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
(600 mg jedanput na dan peroralno (24 sata nakon rifampicina)) [§] /letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp-a/UGT-a)	
Antipsihotici		
tioridazin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Tioridazin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i tioridazina se ne preporučuje.
Antagonisti endotelina		
bosentan	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Bosentan može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i bosentana se ne preporučuje.
Antiviroci		
aciklovir [‡] (jedna doza od 400 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↔ aciklovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
valaciklovir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ valaciklovir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Biljni lijekovi		
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Gospina trava može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i gospine trave je kontraindicirana.
Lijekovi protiv HIV-a		
efavirenz	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a) ↑ ili ↓ efavirenz (inhibicija ili indukcija CYP2B6)	Efavirenz može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i efavirenza se ne preporučuje.
etravirin, nevirapin, ritonavir, lopinavir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Ovi antivirusni lijekovi mogu sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i ovih antivirusnih lijekova se ne preporučuje.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovirom
Inhibitori HMG-CoA reduktaze		
atorvastatin [‡] (jedna doza od 20 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C _{max} 2,17 (1,76; 2,67) (inhibicija CYP3A, OATP1B1/3)	Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija. Doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan kad se primjenjuje istodobno s letermovirom [#] . Iako se to nije ispitivalo, očekuje se da će koncentracije atorvastatina u plazmi porasti više kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom nego kada se primjenjuje sam. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, atorvastatin je kontraindiciran.
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir može znatno povišiti koncentracije tih statina u plazmi. Istodobna primjena s letermovirom primijenjenim samostalno se ne preporučuje. Kada se letermovir primjenjuje zajedno s ciklosporinom, primjena navedenih statina je kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija OATP1B1/3 i/ili BCRP-a)	Letermovir može povišiti koncentracije statina u plazmi. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s tim statinima, možda će biti potrebno smanjiti dozu statina [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, primjena pravastatina se ne preporučuje, dok će za fluvastatin možda biti potrebno smanjenje doze [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija.
Imunosupresivi		
ciklosporin (jedna doza od 50 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibicija CYP3A)	

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
ciklosporin (jedna doza od 200 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C_{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibicija OATP1B1/3)	Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu letermovira treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan u odraslih (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1) i pedijatrijskih bolesnika <u>tjelesne težine od najmanje 30 kg</u> (vidjeti dio 4.2). Ako se intravenski letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, nije potrebno prilagođavati dozu letermovira (vidjeti dio 4.2). Potrebno je često kontrolirati koncentracije ciklosporina u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovinom te sukladno njima prilagoditi dozu ciklosporina[#].
mofetilmikofenolat (jedna doza od 1 g)/letermovir (480 mg na dan)	↔ mikofenolatna kiselina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C_{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C_{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sirolimus [‡] (jedna doza od 2 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inhibicija CYP3A) Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↔ letermovir	Potrebno je često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovinom te sukladno njima prilagoditi dozu sirolimusa[#]. Preporučuje se često kontrolirati koncentracije sirolimusa pri uvođenju ili prekidu istodobne primjene ciklosporina i letermovira. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za sirolimus za specifične preporuke za doziranje kod primjene sirolimusa u kombinaciji s ciklosporinom. Porast koncentracija sirolimusa može biti veći kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom nego kada se letermovir primjenjuje sam.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovirom
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inhibicija CYP3A)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije takrolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovirom te sukladno njima prilagoditi dozu takrolimusa [#] .
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (80 mg dvaput na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg), jedna doza/letermovir (480 mg na dan)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
drugi oralni steroidni kontraceptivi sa sistemskim djelovanjem	Rizik od ↓ steroidnih kontraceptiva	Letermovir može sniziti koncentracije drugih oralnih steroidnih kontraceptiva u plazmi i tako utjecati na njihovu djelotvornost. Kako bi se osigurao odgovarajući kontracepcijski učinak oralnog kontraceptiva, treba odabrati lijekove koji sadrže EE i LNG.
Antidijabetici		
repaglinid	Interakcija se nije ispitala. Očekivano: ↑ ili ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, inhibicija CYP2C8 i OATP1B)	Letermovir može povisiti ili sniziti koncentracije repaglinida u plazmi. (Neto učinak nije poznat.) Ne preporučuje se istodobna primjena. Očekuje se da će pri istodobnoj primjeni letermovira i ciklosporina koncentracije repaglinida u plazmi porasti zbog dodatne inhibicije OATP1B uzrokovane djelovanjem ciklosporina. Ne preporučuje se istodobna primjena [#] .

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
gliburid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ gliburid (inhibicija OATP1B1/3, inhibicija CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir može povišiti koncentracije gliburida u plazmi. Preporučuje se često kontrolirati koncentracije glukoze tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za gliburid za specifične preporuke za doziranje.
Antiepileptici (vidjeti i tekst s općim informacijama)		
karbamazepin, fenobarbital	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Karbamazepin ili fenobarbital mogu sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i karbamazepina i fenobarbitala se ne preporučuje.
fenitoin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Letermovir može sniziti koncentracije fenitoina u plazmi. Istodobna primjena letermovira i fenitoina se ne preporučuje.
Oralni antikoagulansi		
varfarin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ varfarin (indukcija CYP2C9)	Letermovir može sniziti koncentracije varfarina u plazmi. Potrebno je često kontrolirati međunarodni normalizirani omjer (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) kada se varfarin primjenjuje istodobno s letermovinom [#] . Preporučuje se praćenje tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira ili promjene imunosupresiva.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
dabigatran	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ dabigatran (indukcija P-gp-a u crijevima)	Letermovir može sniziti koncentracije dabigatrana u plazmi i smanjiti njegovu djelotvornost. Treba izbjegavati istodobnu primjenu dabigatrana zbog rizika da će njegova djelotvornost biti smanjena. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dabigatran je kontraindiciran.
Sedativi		
midazolam (jedna doza od 1 mg intravenski)/letermovir (240 mg jedanput na dan peroralno)	↑ midazolam intravenski: AUC 1,47 (1,37; 1,58) C _{max} 1,05 (0,94; 1,17) peroralno: AUC 2,25 (2,04; 2,48) C _{max} 1,72 (1,55; 1,92) (inhibicija CYP3A)	Kod istodobne primjene letermovira i midazolama potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika zbog moguće depresije disanja i/ili produljene sedacije. Treba razmotriti prilagodbu doze midazolama [#] . Porast koncentracija midazolama u plazmi može biti veći kada se oralni midazolam primjenjuje zajedno s letermovinom u kliničkoj dozi nego u dozi koja se ispitivala.
Opioidni agonisti		
Primjeri: alfentanil, fentanil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ opioidi koji se metaboliziraju putem CYP3A (inhibicija CYP3A)	Preporučuje se često kontrolirati bolesnike tijekom istodobne primjene zbog mogućih nuspojava povezanih s primjenom tih lijekova. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu opioida koji se metaboliziraju putem CYP3A [#] (vidjeti dio 4.4). Praćenje se preporučuje i kada se mijenja put primjene. Koncentracije opioida u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A mogle bi porasti još više kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom. Kod istodobne primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom i alfentanila ili fentanila potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika zbog moguće depresije disanja i/ili produljene sedacije. Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku (vidjeti dio 4.4).

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
Antiaritmici		
amiodaron	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ amiodaron (prvenstveno inhibicija CYP3A te inhibicija ili indukcija CYP2C8)	Letermovir može povisiti koncentracije amiodarona u plazmi. Preporučuje se često kontrolirati bolesnike tijekom istodobne primjene zbog mogućih nuspojava povezanih s primjenom amiodarona. Potrebno je redovito kontrolirati koncentracije amiodarona kada se on primjenjuje istodobno s letermovinom [#] .
kinidin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ kinidin (inhibicija CYP3A)	Letermovir može povisiti koncentracije kinidina u plazmi. Kod istodobne primjene letermovira i kinidina potrebno je pažljivo pratiti klinički status bolesnika. Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku [#] .
Lijekovi za kardiovaskularne bolesti		
digoksin [‡] (jedna doza od 0,5 mg)/letermovir (240 mg dvaput na dan)	↔ digoksin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (indukcija P-gp-a)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Inhibitori protonske pumpe		
omeprazol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ omeprazol (indukcija CYP2C19) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Letermovir može sniziti koncentracije supstrata CYP2C19 u plazmi. Možda će biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
pantoprazol	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ pantoprazol (vjerojatno zbog indukcije CYP2C19) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Letermovir može sniziti koncentracije supstrata CYP2C19 u plazmi. Možda će biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
Lijekovi koji potiču budnost		
modafinil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Modafinil može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i modafinila se ne preporučuje.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
*Tablica ne uključuje sve moguće interakcije. [†] ↓ = smanjenje, ↑ = povećanje ↔ = nema klinički važne promjene [‡] Jednosmjerno ispitivanje interakcija u kojem se ocjenjivao učinak letermovira na istodobno primijenjen lijek. [§] Ovi su podaci učinak rifampicina na letermovir 24 sata nakon posljednje doze rifampicina. [#] Vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku.		

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se letermovir u majčino mlijeko.

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

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja letermovinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nije bilo učinaka na plodnost ženki štakora. Opažena je ireverzibilna toksičnost za testise i štetan utjecaj na plodnost mužjaka štakora, ali ne i mužjaka miševa ili majmuna (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ocjena sigurnosti letermovira temeljila se na trima kliničkim ispitivanjima faze 3.

HSCT

U ispitivanju P001, 565 odraslih primatelja HSCT-a primalo je letermovir ili placebo do 14. tjedna nakon transplantacije, nakon čega je uslijedilo praćenje sigurnosti do 24. tjedna nakon transplantacije

(vidjeti dio 5.1). Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u najmanje 1% ispitanika u skupini liječenoj letermovinom i čija je učestalost bila veća uz letermovir nego uz placebo, bile su mučnina (7,2%), proljev (2,4%) i povraćanje (1,9%). Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida primjene letermovira bile su mučnina (1,6%), povraćanje (0,8%) i bol u abdomenu (0,5%).

U ispitivanju P040, 218 odraslih primatelja HSCT-a primalo je letermovir ili placebo od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a, nakon čega je uslijedilo praćenje sigurnosti do 48. tjedna nakon HSCT-a (vidjeti dio 5.1). Prijavljene nuspojave bile su u skladu sa sigurnosnim profilom letermovira opisanim u ispitivanju P001.

Transplantacija bubrega

U ispitivanju P002, 292 odrasla primatelja transplantata bubrega primala su letermovir do 28. tjedna (~200 dana) nakon transplantacije (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava

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

Tablica 3: Nuspojave zabilježene kod primjene letermovira

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

Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti letermovira u pedijatrijskih bolesnika od rođenja do dobi od 18 godina temeljila se na kliničkom ispitivanju faze 2b (P030). U ispitivanju P030, 63 primatelja HSCT-a liječeno je letermovinom do 14. tjedna nakon HSCT-a. Njihova je dobna raspodjela bila sljedeća: 28 adolescenata, 14 djece u dobi od 7 do manje od 12 godina, 13 djece u dobi od 2 do manje od 7 godina i 8 djece mlađe od 2 godine (od kojih je 5 bilo mlađe od 1 godine). Nuspojave su bile u skladu s onima opaženima u kliničkim ispitivanjima letermovira u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu, antiviroci koji djeluju direktno, ATK oznaka: J05AX18

Mehanizam djelovanja

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

Antivirusna aktivnost

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

Virusna rezistencija

U staničnoj kulturi

Geni CMV-a *UL51*, *UL56* i *UL89* kodiraju podjedinice terminaze CMV DNA. U staničnoj su kulturi potvrđeni mutirani oblici CMV-a smanjene osjetljivosti na letermovir. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a kod kojih su mapiranjem utvrđene supstitucije u genima za podjedinice pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) i pUL89 (N320H, D344E) bile su 1,6 do < 10 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; navedene supstitucije vjerojatno nisu klinički značajne. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a koji su u genu za podjedinicu pUL51 imali supstituciju A95V ili u genu za podjedinicu pUL56 supstitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S i R369T bile su 10 do 9300 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; neke od tih supstitucija opažene su u bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod kojih je profilaksa bila neuspješna (vidjeti u nastavku).

U kliničkim ispitivanjima

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

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

U drugom ispitivanju faze 3 (P040) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 32 odrasla ispitanika (neovisno o liječenju koje su primali) u kojih je profilaksa bila neuspješna ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. Nisu pronađene supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir iznad validirane granične vrijednosti testa od 5%.

U trećem ispitivanju faze 3 (P002) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 52 odrasla ispitanika liječena letermovinom u kojih se razvila CMV bolest ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. Nisu pronađene supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir iznad validirane granične vrijednosti testa od 5%.

U ispitivanju faze 2b (P030) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 10 pedijatrijskih ispitanika liječenih letermovinom pri posjetu radi ocjene CMV infekcije. U dva su ispitanika pronađene ukupno dvije supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir, a u oba je slučaja mapiranje ukazalo na supstitucije u genu za pUL56. Jedan je ispitanik imao supstituciju R369S, a drugi supstituciju C325W.

Križna rezistencija

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

Elektrofiziologija srca

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli CMV-seropozitivni primatelji [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica

P001: Profilaksa do 14. tjedna (~100 dana) nakon HSCT-a

Radi ocjene profilakse letermovinom kao strategije za sprječavanje CMV infekcije ili bolesti, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (P001) u odraslih CMV-seropozitivnih primatelja [R+] alogenog HSCT-a. Ispitanici su bili randomizirani (2:1) za primanje letermovira u dozi od 480 mg jedanput na dan, koja je smanjena na 240 mg pri istodobnoj primjeni s ciklosporinom, ili za primanje placeba. Randomizacija je bila stratificirana prema ispitivačkom mjestu i riziku od reaktivacije CMV-a (visok

ili nizak) u trenutku uključivanja u ispitivanje. Liječenje letermovinom započelo je nakon HSCT-a (između 0. i 28. dana nakon HSCT-a) i trajalo je do 14. tjedna nakon HSCT-a. Letermovir se primjenjivao ili peroralno ili intravenski; doza letermovira bila je ista neovisno u putu primjene. Ispitanike se pratilo 24 tjedna nakon HSCT-a kako bi se utvrdila primarna mjera ishoda za djelotvornost, te ih se nastavilo pratiti do 48. tjedna nakon HSCT-a.

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

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

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

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

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

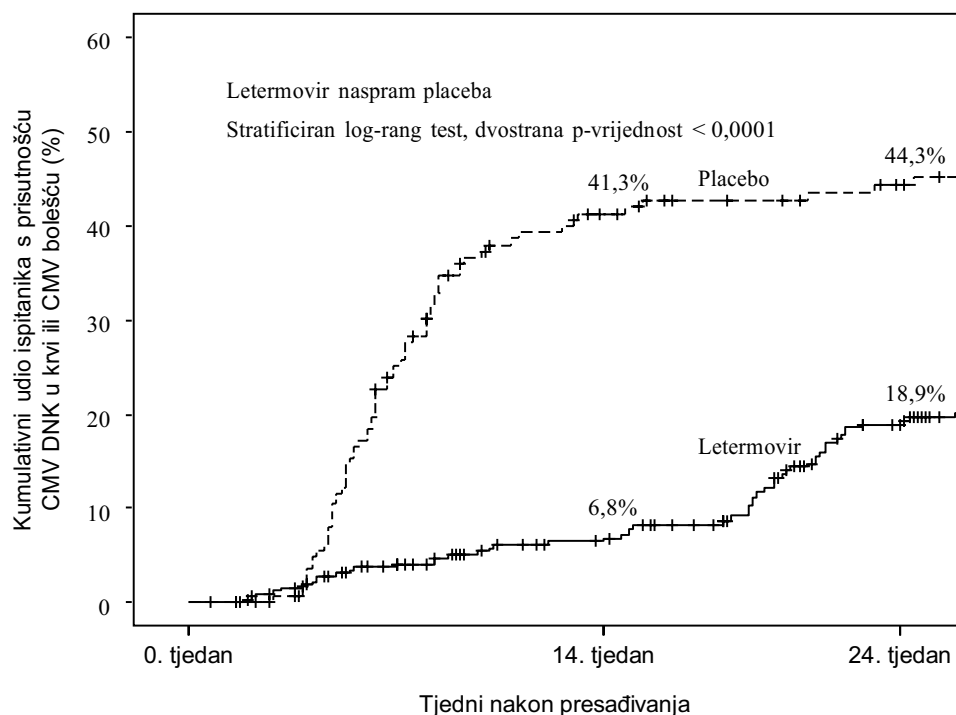
U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo, kako je prikazano u Tablici 4. Procijenjena razlika između liječenja od -23,5% bila je statistički značajna (jednostrana p-vrijednost < 0,0001).

Tablica 4: P001: Rezultati za djelotvornost u primatelja HSCT-a (NC=F pristup, FAS populacija)

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

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

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

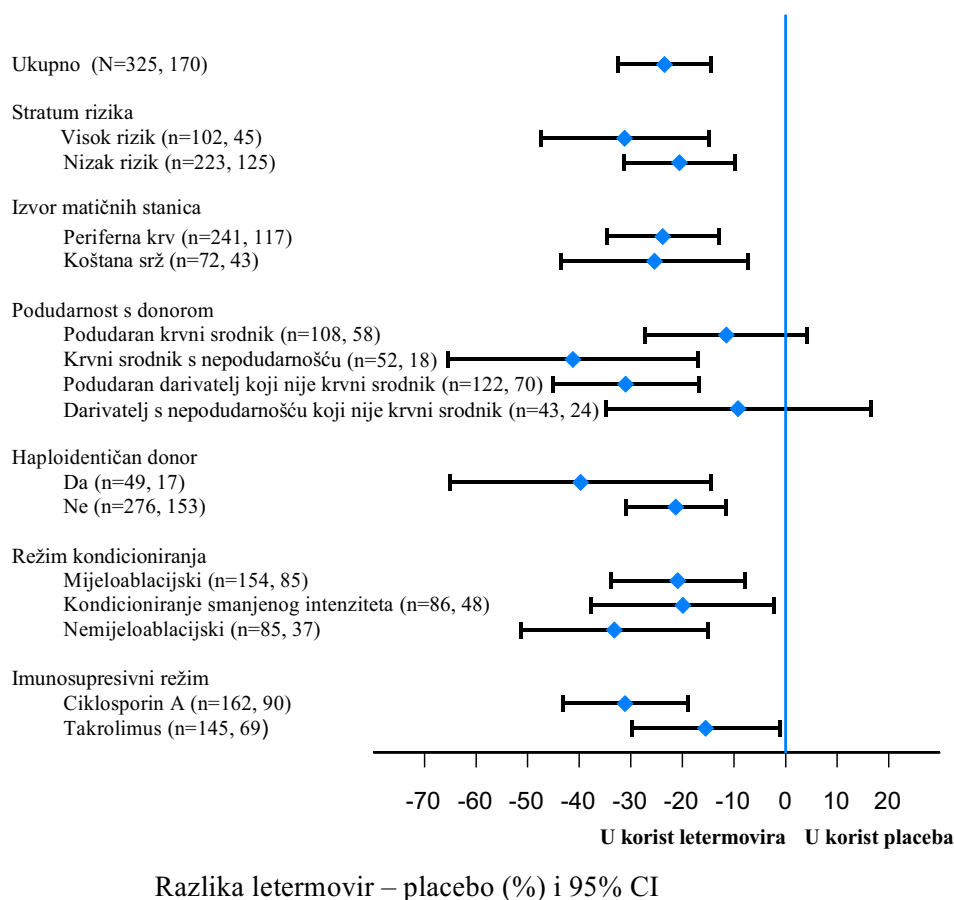


Broj ispitanika pod rizikom			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

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

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

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



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

P040: Profilaksa od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a
Djelotvornost produljenja profilakse letermovinom od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a u bolesnika izloženih riziku od kasne CMV infekcije i bolesti ocjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (P040) u odraslih CMV-seropozitivnih primatelja [R+] alogenog HSCT-a. Pogodni ispitanici koji su dovršili profilaksu letermovinom u trajanju od ~100 dana nakon HSCT-a bili su randomizirani (2:1) za primanje letermovira ili placeba od 14. tjedna do 28. tjedna nakon HSCT-a. Ispitanike se pratilo do 28. tjedna nakon HSCT-a kako bi se utvrdila primarna mjera ishoda za djelotvornost te ih se nastavilo pratiti i nakon završetka liječenja, do 48. tjedna nakon HSCT-a.

Od 218 liječenih ispitanika njih 144 primala su letermovir, a 74 placebo. Medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon: 20 - 74 godine); 62% ispitanika bili su muškarci; 79% ispitanika bili su bijelci, 11% Azijci, 2% crnci, a njih 10% bilo je hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Najčešći razlozi za transplantaciju bili su akutna mijeloična leukemija (42%), akutna limfocitna leukemija (15%) i mijelodisplastični sindrom (11%).

Na početku ispitivanja svi su ispitanici imali faktore rizika za kasnu CMV infekciju i bolest, pri čemu je 64% njih imalo dva ili više takvih faktora. Faktori rizika uključivali su sljedeće: davatelj je HLA-podudaran krvni srodnik (brat ili sestra) koji ima najmanje jednu nepodudarnost na jednom od sljedeća tri lokusa gena *HLA*: HLA-A, -B ili -DR; haploidentičan davatelj; davatelj nije krvni srodnik i ima najmanje jednu nepodudarnost na jednom od sljedeća četiri lokusa gena *HLA*: HLA-A, -B, -C i -DRB1; kao izvor matičnih stanica korištena je krv iz pupkovine; korišten je transplantat podvrgnut

depleciji T-stanica *ex vivo*; primjena antitimocitnog globulina; primjena alemtuzumaba; primjena sistemskog prednizona (ili ekvivalenta) u dozi od ≥ 1 mg/kg tjelesne težine na dan.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju P040 bila je incidencija klinički značajne CMV infekcije do 28. tjedna nakon HSCT-a. Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao razvoj bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om ili uvođenje preemptivne terapije (PET) protiv CMV-a na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. Koristio se pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (engl. *Observed Failure*, OF), prema kojem se ispitanike u kojih se razvila klinički značajna CMV infekcija ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog viremije smatralo neuspješno liječenima.

U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo, kako je prikazano u Tablici 5. Procijenjena razlika između liječenja od -16,1% bila je statistički značajna (jednstrana p-vrijednost = 0,0005). Podaci o djelotvornosti dosljedno su govorili u prilog letermoviru u svim podskupinama prema značajkama ispitanika (dob, spol, rasa) i faktorima rizika za kasnu CMV infekciju i bolest.

Tablica 5: P040: Rezultati za djelotvornost u primatelja HSCT-a izloženih riziku od kasne CMV infekcije i bolesti (OF pristup, FAS populacija)

Parametar	Letermovir (~200 dana primjene letermovira) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dana primjene letermovira) (N=74) n (%)
Neuspjeh liječenja*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinički značajna CMV infekcija do 28. tjedna [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Uvođenje PET terapije na temelju dokumentirane CMV viremije	1 (0,7)	11 (14,9)
Bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om	1 (0,7)	2 (2,7)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog CMV viremije prije 28. tjedna	2 (1,4)	1 (1,4)
Razlika između liječenja prilagođena za stratum (letermovir [~200 dana primjene letermovira] - placebo [~100 dana primjene letermovira])[‡]		
Razlika (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-vrijednost	0,0005	
* Kategorije neuspjeha međusobno su isključive, a temelje se na hijerarhiji kategorija prema navedenom redoslijedu. [†] Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om (dokazana ili vjerojatna) ili uvođenje PET terapije na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. [‡] 95% CI i p-vrijednosti za razlike između liječenja s obzirom na postotni odgovor izračunate su Mantel-Haenszelovom metodom prilagođenom za stratum, pri čemu je razlika ponderirana prema harmoničnoj srednjoj vrijednosti veličine uzorka po skupini za svaki stratum (haploidentičan davatelj: da ili ne). Za utvrđivanje statističke značajnosti koristila se jednostrana p-vrijednost ≤ 0,0249. Postupanje s vrijednostima koje nedostaju: pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (OF). Prema OF pristupu neuspjeh se definirao kao svi ispitanici u kojih se u razdoblju od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a razvila klinički značajna CMV infekcija ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini. n (%) = broj (postotak) ispitanika u svakoj podskupini.		

P002: Odrasli CMV-seronegativni primatelji transplantata bubrega od CMV-seropozitivnog davatelja [D+/R-]

Radi ocjene profilakse letermovinom kao strategije za sprječavanje CMV bolesti u primatelja transplantata bubrega, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivnim usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju faze 3 za utvrđivanje neinferiornosti (P002), a koje je provedeno u visokorizičnih [D+/R-] odraslih primatelja transplantata bubrega. Ispitanici su bili randomizirani (1:1) za primanje letermovira ili valganciklovira. Letermovir se primjenjivao istodobno s aciklovikom. Valganciklovir se primjenjivao istodobno s placebom u obliku koji je odgovarao acikloviru. Randomizacija je bila stratificirana prema primjeni izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije (da ili ne). Liječenje letermovinom ili valganciklovikom započelo je između 0. i 7. dana nakon transplantacije bubrega i trajalo do 28. tjedna (~200 dana) nakon transplantacije. Ispitanike se pratilo do 52. tjedna nakon transplantacije.

Od 589 liječenih ispitanika njih 292 primala su letermovir, dok je njih 297 primalo valganciklovir. Medijan dobi iznosio je 51 godinu (raspon: 18 - 82 godine); 72% ispitanika bili su muškarci; 84% ispitanika bili su bijelci, 2% Azijci, 9% crnci, a njih 17% bilo je hispanskog ili latinoameričkog podrijetla; 60% ispitanika primilo je bubrež preminulog davatelja. Najčešći primarni razlozi za transplantaciju bili su urođena cistična bolest bubrega (17%), hipertenzija (16%) i dijabetes/dijabetička nefropatija (14%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju P002 bila je incidencija CMV bolesti (bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om ili CMV sindrom, koje je potvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo) do 52. tjedna nakon transplantacije. Koristio se OF pristup, prema kojem se ispitanike koji su iz bilo kojeg razloga prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci o ishodu u specifičnoj vremenskoj točki nije smatralo neuspješno liječenima.

U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao neinferiornost u odnosu na valganciklovir, kako je prikazano u Tablici 6.

Tablica 6: P002: Rezultati za djelotvornost u primatelja transplantata bubrega (OF pristup, FAS populacija)

Parametar	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciklovir (N=297) n (%)
CMV bolest* do 52. tjedna	30 (10,4)	35 (11,8)
Razlika između liječenja prilagođena za stratum (letermovir - valganciklovir) [†] Razlika (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* Slučajeve CMV bolesti potvrdilo je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo.

[†] 95% CI za razlike između liječenja s obzirom na postotni odgovor izračunate su Mantel-Haenszelovom metodom prilagođenom za stratum, pri čemu je razlika ponderirana prema harmoničnoj srednjoj vrijednosti veličine uzorka po skupini za svaki stratum (primjena izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije: da ili ne).

[‡] Pri granici neinferiornosti od 10% letermovir je neinferioran valgancikloviru.

Postupanje s vrijednostima koje nedostaju: pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (OF). Prema OF pristupu, ispitanike koji iz bilo kojeg razloga prijevremeno prekinu sudjelovanje u ispitivanju ne smatra se neuspješno liječenima.

Napomena: Ispitanici randomizirani u skupinu liječenu letermovinom primali su aciklovir za profilaksu infekcije virusom *herpes simplex* (HSV) i virusom *varicella zoster* (VZV). Ispitanici randomizirani u skupinu liječenu valganciklovinom primali su placebo u obliku koji je odgovarao acikloviru.

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini.

n (%) = broj (postotak) ispitanika u svakoj podskupini.

Djelotvornost je bila usporediva u svim podskupinama, uključujući one prema spolu, dobi, rasi, regiji i primjeni izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije (da ili ne).

Pedijatrijska populacija

P030: Pedijatrijski primatelji alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica

Radi ocjene profilakse letermovinom kao strategije za sprječavanje CMV infekcije ili bolesti u pedijatrijskih primatelja transplantata, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, otvorenom, neusporednom ispitivanju faze 2b (P030) u pedijatrijskih primatelja alogenog HSCT-a. Primjena ispitivanog lijeka započela je nakon HSCT-a (između 0. i 28. dana nakon HSCT-a) i trajala do 14. tjedna nakon HSCT-a. Ispitivani lijek primjenjivao se ili peroralno ili intravenski; doza letermovira ovisila je o dobi, tjelesnoj težini i formulaciji lijeka.

Među 63 liječena ispitanika, 8 ih je bilo u dobi od 0 do 2 godine, 27 u dobi od 2 do manje od 12 godina, a 28 u dobi od 12 do manje od 18 godina. Na početku ispitivanja 87% ispitanika primalo je mijeloablacijsku terapiju, 67% primalo je ciklosporin, a njih 27% primalo je takrolimus. Najčešći primarni razlozi za transplantaciju u ukupnoj su populaciji bili akutna mijeloična leukemija (18%) i aplastična anemija (10%), a u djece mlađe od 2 godine kombinirana imunodeficijencija (37,5%) i obiteljska hemofagocitna limfocitocitoza (25,0%).

Sekundarna mjera ishoda za djelotvornost

Mjere ishoda za djelotvornost u ispitivanju P030 bile su sekundarne mjere ishoda i uključivale su incidenciju klinički značajne CMV infekcije do 14. tjedna nakon HSCT-a te do 24. tjedna nakon HSCT-a. Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao razvoj bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om ili uvođenje preemptivne terapije (PET) protiv CMV-a na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. Incidencija klinički značajne CMV infekcije iznosila je 7,1% do 14. tjedna nakon HSCT-a, odnosno 10,7% do 24. tjedna nakon HSCT-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U zdravih je odraslih ispitanika farmakokinetika letermovira okarakterizirana nakon peroralne i intravenske primjene. Izloženost letermoviru povećala se više nego proporcionalno dozi i kod peroralne i kod intravenske primjene. Mehanizam je vjerojatno zasićenje/autoinhibicija OATP1B1/3. Farmakokinetika letermovira također je okarakterizirana nakon peroralne i intravenske primjene u odraslih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 7) i pedijatrijskih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 9 i Tablicu 10) te nakon peroralne primjene u odraslih primatelja transplantata bubrega (vidjeti Tablicu 8).

Zdravi odrasli ispitanici

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

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

Odrasli primatelji HSCT-a

AUC letermovira procijenjen je u populacijskim farmakokinetičkim analizama na temelju podataka iz ispitivanja faze 3 P001 (vidjeti Tablicu 7). Razlike u izloženosti kod različitih režima liječenja nisu klinički značajne; djelotvornost je bila postojana kroz cijeli raspon razina izloženosti opažen u ispitivanju P001.

Tablica 7: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira u odraslih primatelja HSCT-a

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

Odrasli primatelji transplantata bubrega

AUC letermovira procijenjen je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi na temelju podataka iz P002 ispitivanja faze 3 (vidjeti Tablicu 8). Djelotvornost je bila postojana kroz cijeli raspon razina izloženosti opažen u ispitivanju P002.

Tablica 8: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira u odraslih primatelja transplantata bubrega

Režim liječenja	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
480 mg peroralno, bez ciklosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg peroralno, uz ciklosporin	57 700 (26 900; 135 000)
*Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja faze 3 koji je uključivao interindividualnu varijabilnost. Napomena: nije se ispitivala farmakokinetika letermovira nakon intravenske primjene u primatelja transplantata bubrega; međutim, projicirani AUC nakon intravenske primjene sličan je modelom predviđenom AUC-u nakon intravenske primjene u primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 7).	

Apsorpcija

U zdravih odraslih ispitanika letermovir se brzo apsorbirao, uz medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) od 1,5 do 3,0 sata, nakon čega su koncentracije padale u dvije faze. Procijenjena bioraspoloživost letermovira u odraslih primatelja HSCT-a iznosila je približno 35% kada se letermovir primjenjivao peroralno u dozi od 480 mg jedanput na dan bez ciklosporina. Procijenjena interindividualna varijabilnost bioraspoloživosti iznosila je približno 37%. Procijenjena bioraspoloživost letermovira u odraslih primatelja transplantata bubrega iznosila je približno 60% kada se letermovir primjenjivao peroralno u dozi od 480 mg jedanput na dan bez ciklosporina.

Učinak ciklosporina

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

Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti dio 4.2). Ako se intravenski letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, nije potrebno prilagođavati dozu letermovira (vidjeti dio 4.2).

Učinak hrane

Peroralna primjena jedne doze letermovir tableta od 480 mg zajedno sa standardnim visokokaloričnim obrokom s visokim udjelom masnoća u zdravih odraslih ispitanika nije utjecala na sveukupnu

izloženost (AUC), dok je povećala vršne vrijednosti ($C_{\max}$) letermovira za približno 30%. Letermovir tablete mogu se primjenjivati peroralno s hranom ili bez nje, kako je primjenjivano u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.2).

Peroralna primjena jedne doze letermovir granula od 240 mg zajedno s kašastom hranom (pudingom ili pireom od jabuke) u zdravih odraslih ispitanika dovela je do povećanja ukupne izloženosti (AUC) za približno 13% odnosno 20% te do povećanja vršnih vrijednosti ($C_{\max}$) letermovira za približno 25% odnosno 33%. Letermovir granule mogu se primjenjivati s kašastom hranom, kako je primjenjivano u pedijatrijskom ispitivanju (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

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

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

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Izlučivanje

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

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

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

ispitanika. Promjene u izloženosti letermoviru u odraslih ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu klinički značajne.

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

Oštećenje funkcije bubrega

Kliničko ispitivanje u populaciji s oštećenjem funkcije bubrega

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

Nakon transplantacije bubrega (P002)

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, AUC letermovira bio je približno 12%, 27% i 35% viši u odraslih ispitanika s blagim (CrCl ≥ 60 i < 90 ml/min), umjerenim (CrCl ≥ 30 i < 60 ml/min) odnosno teškim (CrCl ≥ 15 i < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega nego u onih kojima je CrCl iznosio ≥ 90 ml/min. Te se promjene ne smatraju klinički značajnima.

Tjelesna težina

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama provedenima u zdravih odraslih ispitanika, procjenjuje se da je AUC letermovira 18,7% niži u ispitanika tjelesne težine 80 - 100 kg nego u onih koji teže 67 kg. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u odraslih primatelja transplantata bubrega (P002), procjenjuje se da je AUC letermovira 26% niži u ispitanika tjelesne težine > 80 kg nego u onih koji teže ≤ 80 kg. Te razlike nisu klinički značajne.

Rasa

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

Spol

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

AUC letermovira u pedijatrijskih primatelja HSCT-a procijenjen je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju opaženih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja P030 (vidjeti Tablicu 9 i Tablicu 10). Razine izloženosti u pedijatrijskih primatelja HSCT-a u svim su razredima tjelesne težine unutar referentnih raspona izloženosti kod odraslih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 9: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira nakon peroralne primjene u pedijatrijskih primatelja HSCT-a

Tjelesna težina	Peroralna doza, bez ciklosporina	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*	Peroralna doza, s ciklosporinom	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
30 kg i više	480 mg	39 100 (18 700 - 81 300)	240 mg	49 100 (23 200 - 104 000)
15 kg do manje od 30 kg	240 mg	38,900 (20 200 - 74 300)	120 mg	51 000 (26 600 - 98 200)
7,5 kg do manje od 15 kg	120 mg	32 000 (16 700 - 59 300)	60 mg	41 600 (22 300 - 81 100)
5 kg do manje od 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200 - 55 000)	40 mg	39 000 (20 600 - 72 000)
* Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja u pedijatrijskih primatelja HSCT-a koji je uključivao interindividualnu varijabilnost.				

Tablica 10: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira nakon intravenske primjene u pedijatrijskih primatelja HSCT-a

Tjelesna težina	Intravenska doza, bez ciklosporina	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*	Intravenska doza, s ciklosporinom	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
30 kg i više	480 mg	111 000 (55 700 - 218 000)	240 mg	59 800 (28 400 - 120 000)
15 kg do manje od 30 kg	120 mg	57 200 (29 700 - 113 000)	120 mg	61 100 (29 900 - 121 000)
7,5 kg do manje od 15 kg	60 mg	46 000 (24 300 - 83 900)	60 mg	49 200 (25 800 - 93 800)
5 kg do manje od 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300 - 81 000)	40 mg	45 900 (24 900 - 82 200)
* Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja u pedijatrijskih primatelja HSCT-a koji je uključivao interindividualnu varijabilnost.				

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Općenita toksičnost

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

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

Parenteralna primjena hidroksipropilbetadeksa u dozi od ≥ 2000 mg/kg bila je povezana s gubitkom sluha uslijed oštećenja unutarnjeg uha kod više životinjskih vrsta. Za usporedbu, maksimalna doza hidroksipropilbetadeksa (120 mg/kg) kod intravenske primjene lijeka PREVYMIS u maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (120 mg/kg) nije bila povezana s gubitkom sluha ni u jednom ispitivanju na životinjama. Za djelatnu tvar, letermovir, nije utvrđena povezanost s ototoksičnošću.

Kancerogenost

U šestomjesečnom ispitivanju kancerogenosti nakon peroralne primjene provedenom na RasH2 transgeničnim (Tg.RasH2) miševima nisu opaženi dokazi tumorogeneze relevantne za ljude do najviših ispitivanih doza, koje su iznosile 150 mg/kg na dan u mužjaka odnosno 300 mg/kg na dan u ženki.

Mutageneza

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

Reprodukcija

Plodnost

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

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

Razvoj

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilni lijekovi

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

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

Inkompatibilne infuzijske vrećice i infuzijski setovi

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

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine

Nakon otvaranja: primijeniti odmah.

Čuvanje razrijeđene otopine

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

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

PREVYMIS bočice namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Priprema

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

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

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

Nemojte tresti bočicu s lijekom PREVYMIS.

Za **dozu od 480 mg ili 240 mg**, dodajte sadržaj jedne jednodozne bočice PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju (od 12 ml [doza od 240 mg] ili 24 ml [doza od 480 mg]) u napunjenu infuzijsku vrećicu volumena 250 ml koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnu otopinu glukoze, a zatim nježnim okretanjem promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti. Ako se sadržaj bočice dodaje u infuzijsku vrećicu sa sredstvom za razrjeđivanje volumena 250 ml, konačna koncentracija letermovira iznositi će 0,9 mg/ml (za dozu od 240 mg) i 1,8 mg/ml (za dozu od 480 mg).

Za **dozu od 120 mg ili 60 mg**, PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju razrijedite prema uputama u Tablici 11 u 9 mg/ml (0,9%) otopini natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnoj otopini glukoze, a zatim nježnim okretanjem promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti.

Za **dozu od 40 mg**, PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju razrijedite prema uputama u Tablici 12 u 9 mg/ml (0,9%) otopini natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnoj otopini glukoze, a zatim nježnim okretanjem promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti.

Tablica 11: Priprema intravenske otopine lijeka PREVYMIS za doze od 120 mg ili 60 mg

Intravenska doza	Volumen PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju od 20 mg/ml	Konačni volumen infuzije	Konačna koncentracija letermovira
120 mg	6 ml koncentrata od 20 mg/ml	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml koncentrata od 20 mg/ml	50 ml	1,2 mg/ml

Tablica 12: Priprema intravenske otopine lijeka PREVYMIS za dozu od 40 mg

Intravenska doza	Volumen razrijeđene (1:10) otopine lijeka PREVYMIS koncentracije 2 mg/ml*	Konačni volumen infuzije	Konačna koncentracija letermovira
40 mg	20 ml otopine od 2 mg/ml	20 ml	2 mg/ml
* Za pripremu razrijeđene otopine lijeka PREVYMIS koncentracije 2 mg/ml, dodajte 5 ml PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju od 20 mg/ml iz bočice u 45 ml sredstva za razrjeđivanje (9 mg/ml (0,9%) otopina natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tna otopina glukoze) i nježno promiješajte.			

Otopina lijeka PREVYMIS je nakon razrjeđivanja bistra te bezbojna do žuta. Nijanse boje unutar tog raspona ne utječu na kvalitetu lijeka. Prije primjene razrijeđenu otopinu treba pregledati vizualno zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje. Bacite razrijeđenu otopinu ako je zamućena, ako je promijenila boju ili sadrži čestice osim malog broja sitnih prozirnih ili bijelih čestica.

Primjena

Vidjeti dio 4.2.

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

Kompatibilne intravenske otopine i drugi lijekovi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kompatibilne infuzijske vrećice i infuzijski setovi

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

Infuzijske vrećice

Poli(vinilklorid) (PVC), etilenvinilacetat (EVA) i poliolefin (polipropilen i polietilen)

Infuzijski setovi

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

Omekšivači

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

Kateteri

radioneopropusni poliuretan

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 20 mg granule u vrećici
PREVYMIS 120 mg granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PREVYMIS 20 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 20 mg letermovira.

PREVYMIS 120 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 120 mg letermovira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna vrećica granula od 20 mg sadrži 1,7 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).
Jedna vrećica granula od 120 mg sadrži 9,9 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule u vrećici (granule)

Bež granule promjera približno 2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PREVYMIS je indiciran za profilaksu reaktivacije citomegalovirusa (CMV) i CMV bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 5 kg koji su CMV-seropozitivni primatelji [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

PREVYMIS je indiciran za profilaksu CMV bolesti u CMV-seronegativnih odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primili transplantat bubrega od CMV-seropozitivnog davatelja [D+/R-].

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje letermovinom treba započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica ili transplantacije bubrega.

Doziranje

Letermovir je također dostupan u obliku filmom obloženih tableta (240 mg i 480 mg) i u obliku koncentrata za otopinu za infuziju (240 mg i 480 mg).

Letermovir tablete, granule u vrećici i koncentrat za otopinu za infuziju mogu se međusobno zamjenjivati prema odluci liječnika. Kod prelaska s oralnih na intravensku formulaciju i obratno možda će biti potrebno prilagoditi dozu za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg. Za informacije o doziranju pročitajte informacije o lijeku za letermovir koncentrat za otopinu za infuziju.

HSCT

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

Produljena profilaksa letermovinom tijekom više od 100 dana nakon HSCT-a mogla bi koristiti nekim bolesnicima u kojih postoji visok rizik od kasne reaktivacije CMV-a (vidjeti dio 5.1). Sigurnost i djelotvornost primjene letermovira tijekom više od 200 dana nisu se ocjenjivale u kliničkim ispitivanjima.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 30 kg koji su primatelji HSCT-a
Preporučena doza letermovira je 480 mg jedanput na dan, a može se primjenjivati kao četiri vrećice od 120 mg.

Prilagodba doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg koji su primatelji HSCT-a

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

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

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine manje od 30 kg koji su primatelji HSCT-a

Preporučene doze letermovira za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg navedene su u Tablici 1 (vidjeti i dio 5.2). Letermovir treba primijeniti jedanput na dan.

Za bolesnike koji mogu progutati tablete mogu se koristiti letermovir filmom obložene tablete. Za informacije o doziranju vidjeti informacije o lijeku za letermovir filmom obložene tablete.

Prilagodba doze za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 30 kg koji su primatelji HSCT-a

Ako se oralni letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu letermovira treba smanjiti kako je navedeno u Tablici 1 (vidjeti i dijelove 4.5 i 5.2).

- Ako se ciklosporin uvede nakon početka liječenja letermovinom, sljedeća doza letermovira treba biti dnevna peroralna doza kod primjene s ciklosporinom (vidjeti Tablicu 1).
- Ako se primjena ciklosporina prekine nakon uvođenja letermovira, sljedeća doza letermovira treba biti dnevna peroralna doza kod primjene bez ciklosporina (vidjeti Tablicu 1).
- Ako se primjena ciklosporina privremeno prekine zbog visokih razina ciklosporina, nije potrebno prilagođavati dozu letermovira.

Tablica 1: Preporučena doza letermovir granula u vrećici kod primjene bez ciklosporina ili s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg

Tjelesna težina	Primjena bez ciklosporina		Primjena s ciklosporinom	
	Dnevna peroralna doza	Broj vrećica letermovira jedanput na dan	Dnevna peroralna doza	Broj vrećica letermovira jedanput na dan
15 kg do manje od 30 kg	240 mg	Dvije vrećice od 120 mg	120 mg	Jedna vrećica od 120 mg
7,5 kg do manje od 15 kg	120 mg	Jedna vrećica od 120 mg	60 mg	Tri vrećice od 20 mg
5 kg do manje od 7,5 kg	80 mg	Četiri vrećice od 20 mg	40 mg	Dvije vrećice od 20 mg

Transplantacija bubrega

Liječenje letermovinom treba započeti na dan transplantacije, a najkasnije unutar 7 dana nakon transplantacije bubrega te nastaviti tijekom 200 dana nakon transplantacije.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primatelji transplantata bubrega

Preporučena doza letermovira je 480 mg jedanput na dan, a može se primjenjivati kao četiri vrećice od 120 mg.

Prilagodba doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su primatelji transplantata bubrega

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

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

Propuštena doza

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Istodobno oštećenje funkcije jetre i funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu letermovira u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ne može se dati preporuka o doziranju za bolesnike u terminalnoj fazi

bubrežne bolesti, bez obzira na to jesu li na dijalizi ili ne. Djelotvornost i sigurnost nisu dokazane u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost letermovira u primatelja HSCT-a tjelesne težine manje od 5 kg i primatelja transplantata bubrega tjelesne težine manje od 40 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u primatelja transplantata bubrega tjelesne težine manje od 40 kg na temelju ekstrapolacije farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu (ingestijom ili putem enteralne sonde za hranjenje).

Letermovir granule primjenjuju se peroralno pomiješane s 1 do 3 žličice kašaste hrane ili putem nazogastrične (NG) sonde ili gastrostomske (G) sonde (vidjeti dio 6.6). Granule se ne smiju drobiti niti žvakati jer se te metode nisu ispitivale. Nakon primjene bolesnik može konzumirati dodatnu hranu ili obrok.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

Kada se letermovir primjenjuje u kombinaciji s ciklosporinom:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje CMV DNA u primatelja HSCT-a

U jednom ispitivanju faze 3 (P001) ustanovljene su sigurnost i djelotvornost letermovira u bolesnika podvrgnutih HSCT-u koji su prije uvođenja profilakse imali negativan nalaz testa na CMV DNA. Razina CMV DNA pratila se svaki tjedan do 14. tjedna nakon transplantacije, a nakon toga svaki drugi tjedan do 24. tjedna. U slučajevima klinički značajne razine CMV DNA u krvi ili CMV bolesti prekinuta je profilaksa letermovirom i uvedena standardna preemptivna terapija (PET) ili liječenje. U bolesnika kojima je uvedena profilaksa letermovirom, a naknadno je utvrđeno da im je nalaz početnog testa na CMV DNA bio pozitivan, profilaksa se mogla nastaviti ako nisu bili ispunjeni kriteriji za PET (vidjeti dio 5.1).

Rizik od nuspojava ili smanjenog terapijskog učinka zbog interakcija između lijekova

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

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

U Tablici 2 navedeni su koraci za sprječavanje ili zbrinjavanje tih poznatih ili potencijalno značajnih interakcija između lijekova, uključujući preporuke za doziranje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima

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

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

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

Letermovir može povišiti koncentracije u plazmi lijekova koje prenosi OATP1B1/3, kao što su mnogi statini (vidjeti dio 4.5 i Tablicu 2).

Pomoćne tvari

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Opće informacije o razlikama u izloženosti između različitih režima liječenja letermovirom

- Procijenjena izloženost letermoviru u plazmi razlikuje se ovisno o režimu doziranja koji se koristi (vidjeti tablicu u dijelu 5.2). Stoga će kliničke posljedice interakcija između lijekova za letermovir ovisiti o tome koji se režim liječenja letermovirom koristi i o tome primjenjuje li se on u kombinaciji s ciklosporinom ili ne.
- Primjena ciklosporina u kombinaciji s letermovirom može dovesti do izraženijih ili dodatnih učinaka na istodobno primijenjene lijekove u odnosu na primjenu samo letermovira (vidjeti Tablicu 2).

Učinak drugih lijekova na letermovir

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

Induktori enzima koji metaboliziraju lijekove ili prijenosnika

Ne preporučuje se istodobna primjena letermovira (s ciklosporinom ili bez njega) i snažnih ili umjerenih induktora prijenosnika (npr. P-gp-a) i/ili enzima (npr. UGT-ova) jer to može dovesti do supertarijske izloženosti letermoviru (vidjeti Tablicu 2).

- Primjeri snažnih induktora uključuju rifampicin, fenitoin, karbamazepin, rifabutin i fenobarbital.
- Primjeri umjerenih induktora uključuju tioridazin, modafinil, ritonavir, lopinavir, efavirenz i etravirin.

Istodobna primjena rifampicina dovela je do početnog povećanja koncentracija letermovira u plazmi (zbog inhibicije OATP1B1/3 i/ili P-gp-a) koje nije bilo klinički značajno, a zatim je, s daljnjom istodobnom primjenom rifampicina, uslijedilo klinički značajno sniženje koncentracija letermovira u plazmi (zbog indukcije P-gp-a/UGT-a) (vidjeti Tablicu 2).

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

Inhibitori OATP1B1 ili 3

Istodobna primjena letermovira i lijekova koji su inhibitori prijenosnika OATP1B1/3 može povisiti koncentracije letermovira u plazmi. Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom (snažnim inhibitorom OATP1B1/3), preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti Tablicu 2 i dijelove 4.2 i 5.2). Ako se oralni letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, dozu letermovira treba smanjiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Preporučuje se oprez ako se kombinaciji letermovira i ciklosporina dodaju drugi inhibitori OATP1B1/3.

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

Inhibitori P-gp-a/BCRP-a

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

Učinak letermovira na druge lijekove

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

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

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

Letermovir je *in vitro* inhibitor CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP-a, UGT1A1, OATP2B1 i OAT3 pri koncentracijama koje su relevantne *in vivo*. Dostupna su ispitivanja *in vivo* u kojima se ocjenjivao neto učinak na CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 i dodatno na CYP2C19. Neto učinak *in vivo* na druge navedene enzime i prijenosnike nije poznat. Detaljnije informacije nalaze se u nastavku. Nije poznato može li letermovir utjecati na izloženost piperacilinu/tazobaktamu, amfotericinu B i mikafunginu. Moguće interakcije između letermovira i tih lijekova nisu ispitane. Postoji teoretski rizik od smanjene izloženosti zbog induksijskog učinka, no veličina tog učinka trenutno nije poznata, a time ni njegov klinički značaj.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A

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

- Primjeri takvih lijekova uključuju određene imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), inhibitore HMG-CoA reduktaze i amiodaron (vidjeti Tablicu 2). Primjena pimozida i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

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

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

Lijekovi koje prenosi OATP1B1/3

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

- Primjeri takvih lijekova uključuju inhibitore HMG-CoA reduktaze, feksofenadin, repaglinid i gliburid (vidjeti Tablicu 2). Kada se uspoređuje režim primjene letermovira bez ciklosporina, učinak je izraženiji nakon intravenske nego nakon peroralne primjene letermovira.

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9 i/ili CYP2C19

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

- Primjeri takvih lijekova uključuju varfarin, vorikonazol, diazepam, lanzoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, tilidin, tolbutamid (vidjeti Tablicu 2). Očekuje se da će učinak biti manje izražen nakon peroralne primjene letermovira bez ciklosporina nego nakon intravenske primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega ili nakon peroralne primjene letermovira u kombinaciji s ciklosporinom. To treba uzeti u obzir kada se režim primjene letermovira mijenja tijekom liječenja supstratom CYP2C9 ili CYP2C19. Za vremenski tijek interakcije vidjeti i prethodno navedene opće informacije o indukciji.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8

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

- Primjer lijeka koji se uglavnom eliminira putem CYP2C8 je repaglinid (vidjeti Tablicu 2). Istodobna primjena repaglinida i letermovira, u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega, se ne preporučuje.

Lijekovi koje prenosi P-gp u crijevima

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

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

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

- Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2B6 uključuju bupropion.

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

- Primjeri lijekova koje prenosi BCRP uključuju rosuvastatin i sulfasalazin.

- Primjer lijeka koji prenosi OATP2B1 je celiprolol.

Lijekovi koje prenosi bubrežni prijenosnik OAT3

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

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

Opće informacije

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

U Tablici 2 navodi se popis utvrđenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima. Opisane interakcije s drugim lijekovima temelje se na provedenim ispitivanjima letermovira u odraslih ili predstavljaju predviđene interakcije između lijekova koje bi mogle nastupiti kod primjene letermovira (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 5.1 i 5.2).

Tablica 2: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima. Treba napomenuti da tablica ne uključuje sve moguće interakcije, već daje primjere klinički značajnih interakcija. Vidjeti i prethodno navedene opće informacije o interakcijama s drugim lijekovima.

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

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovirom
Antibiotici		
nafcilin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Nafcilin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i nafcilina se ne preporučuje.
Antimikotici		
flukonazol (jedna doza od 400 mg)/letermovir (jedna doza od 480 mg)	↔ flukonazol AUC 1,03 (0,99; 1,08) C _{max} 0,95 (0,92; 0,99) ↔ letermovir AUC 1,11 (1,01; 1,23) C _{max} 1,06 (0,93; 1,21) Interakcija u stanju dinamičke ravnoteže se nije ispitivala. Očekivano: ↔ flukonazol ↔ letermovir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
itrakonazol (200 mg jedanput na dan peroralno)/letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↔ itrakonazol AUC 0,76 (0,71; 0,81) C _{max} 0,84 (0,76; 0,92) ↔ letermovir AUC 1,33 (1,17; 1,51) C _{max} 1,21 (1,05; 1,39)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
posakonazol [‡] (jedna doza od 300 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↔ posakonazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
vorikonazol [‡] (200 mg dvaput na dan)/letermovir (480 mg na dan)	↓ vorikonazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (indukcija CYP2C9/19)	Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se terapijsko praćenje koncentracija vorikonazola tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira ili promjene imunosupresiva.
Antimikobakterici		
rifabutin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Rifabutin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i rifabutina se ne preporučuje.
rifampicin		Višestruke doze rifampicina snizuju koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i rifampicina se ne preporučuje.
(jedna doza od 600 mg peroralno)/ letermovir (jedna doza od 480 mg peroralno)	↔ letermovir AUC 2,03 (1,84; 2,26) C _{max} 1,59 (1,46; 1,74) C ₂₄ 2,01 (1,59; 2,54) (inhibicija OATP1B1/3 i/ili P-gp-a)	
(jedna doza od 600 mg intravenski)/ letermovir (jedna doza od 480 mg peroralno)	↔ letermovir AUC 1,58 (1,38; 1,81) C _{max} 1,37 (1,16; 1,61) C ₂₄ 0,78 (0,65; 0,93) (inhibicija OATP1B1/3 i/ili P-gp-a)	
(600 mg jedanput na dan peroralno)/ letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↓ letermovir AUC 0,81 (0,67; 0,98) C _{max} 1,01 (0,79; 1,28) C ₂₄ 0,14 (0,11; 0,19) (Zbroj inhibicije OATP1B1/3 i/ili P-gp-a i indukcije P-gp-a/UGT-a)	
(600 mg jedanput na dan peroralno (24 sata nakon rifampicina)) [§] / letermovir (480 mg jedanput na dan peroralno)	↓ letermovir AUC 0,15 (0,13; 0,17) C _{max} 0,27 (0,22; 0,31) C ₂₄ 0,09 (0,06; 0,12) (indukcija P-gp-a/UGT-a)	
Antipsihotici		
tioridazin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Tioridazin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i tioridazina se ne preporučuje.

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

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija CYP3A, OATP1B1/3)	Letermovir može znatno povišiti koncentracije tih statina u plazmi. Istodobna primjena s letermovinom primijenjenim samostalno se ne preporučuje. Kada se letermovir primjenjuje zajedno s ciklosporinom, primjena navedenih statina je kontraindicirana.
fluvastatin, pravastatin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ inhibitori HMG-CoA reduktaze (inhibicija OATP1B1/3 i/ili BCRP-a)	Letermovir može povišiti koncentracije statina u plazmi. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s tim statinima, možda će biti potrebno smanjiti dozu statina [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, primjena pravastatina se ne preporučuje, dok će za fluvastatin možda biti potrebno smanjenje doze [#] . Potrebno je pažljivo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih sa statinima, kao što je miopatija.
Imunosupresivi		
ciklosporin (jedna doza od 50 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ ciklosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (inhibicija CYP3A)	Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, dozu letermovira treba smanjiti na 240 mg jedanput na dan u odraslih (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1) i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti dio 4.2). Ako se oralni letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, dozu letermovira treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).
ciklosporin (jedna doza od 200 mg)/letermovir (240 mg na dan)	↑ letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (inhibicija OATP1B1/3)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije ciklosporina u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovinom te sukladno njima prilagoditi dozu ciklosporina [#] .

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju [†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
mofetilmikofenolat (jedna doza od 1 g)/letermovir (480 mg na dan)	↔ mikofenolatna kiselina AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,92; 1,34)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sirolimus [‡] (jedna doza od 2 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C _{max} 2,76 (2,48; 3,06) (inhibicija CYP3A) Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ letermovir	Potrebno je često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovinom te sukladno njima prilagoditi dozu sirolimusa [#] . Preporučuje se često kontrolirati koncentracije sirolimusa pri uvođenju ili prekidu istodobne primjene ciklosporina i letermovira. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za sirolimus za specifične preporuke za doziranje kod primjene sirolimusa u kombinaciji s ciklosporinom. Porast koncentracija sirolimusa može biti veći kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom nego kada se letermovir primjenjuje sam.
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (480 mg na dan)	↑ takrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C _{max} 1,57 (1,32; 1,86) (inhibicija CYP3A)	Potrebno je često kontrolirati koncentracije takrolimusa u punoj krvi tijekom liječenja, kada se mijenja put primjene letermovira i po prestanku liječenja letermovinom te sukladno njima prilagoditi dozu takrolimusa [#] .
takrolimus (jedna doza od 5 mg)/letermovir (80 mg dvaput na dan)	↔ letermovir AUC 1,02 (0,97; 1,07) C _{max} 0,92 (0,84; 1,00)	
Oralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) (0,03 mg)/ levonorgestrel (LNG) [‡] (0,15 mg), jedna doza/letermovir (480 mg na dan)	↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C _{max} 0,89 (0,83; 0,96) ↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C _{max} 0,95 (0,86; 1,04)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobno primijenjen lijek	Učinak na koncentraciju[†] Omjer srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} (vjerojatan mehanizam djelovanja)	Preporuke za istodobnu primjenu s letermovinom
drugi oralni steroidni kontraceptivi sa sistemskim djelovanjem	Rizik od ↓ steroidnih kontraceptiva	Letermovir može sniziti koncentracije drugih oralnih steroidnih kontraceptiva u plazmi i tako utjecati na njihovu djelotvornost. Kako bi se osigurao odgovarajući kontracepcijski učinak oralnog kontraceptiva, treba odabrati lijekove koji sadrže EE i LNG.
Antidiijabetici		
repaglinid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ ili ↓ repaglinid (indukcija CYP2C8, inhibicija CYP2C8 i OATP1B)	Letermovir može povišiti ili sniziti koncentracije repaglinida u plazmi. (Neto učinak nije poznat.) Ne preporučuje se istodobna primjena. Očekuje se da će pri istodobnoj primjeni letermovira i ciklosporina koncentracije repaglinida u plazmi porasti zbog dodatne inhibicije OATP1B uzrokovane djelovanjem ciklosporina. Ne preporučuje se istodobna primjena [#] .
gliburid	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↑ gliburid (inhibicija OATP1B1/3, inhibicija CYP3A, indukcija CYP2C9)	Letermovir može povišiti koncentracije gliburida u plazmi. Preporučuje se često kontrolirati koncentracije glukoze tijekom prva 2 tjedna nakon uvođenja ili nakon prekida primjene letermovira, kao i nakon promjene puta primjene letermovira. Kada se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, vidjeti i informacije o lijeku za gliburid za specifične preporuke za doziranje.
Antiepileptici (vidjeti i tekst s općim informacijama)		
karbamazepin, fenobarbital	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a)	Karbamazepin ili fenobarbital mogu sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Istodobna primjena letermovira i karbamazepina i fenobarbitala se ne preporučuje.
fenitoin	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ letermovir (indukcija P-gp-a/UGT-a) ↓ fenitoin (indukcija CYP2C9/19)	Fenitoin može sniziti koncentracije letermovira u plazmi. Letermovir može sniziti koncentracije fenitoina u plazmi. Istodobna primjena letermovira i fenitoina se ne preporučuje.

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se letermovir u majčino mlijeko.

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

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja letermovirom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nije bilo učinaka na plodnost ženki štakora. Opažena je ireverzibilna toksičnost za testise i štetan utjecaj na plodnost mužjaka štakora, ali ne i mužjaka miševa ili majmuna (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ocjena sigurnosti letermovira temeljila se na trima kliničkim ispitivanjima faze 3.

HSCT

U ispitivanju P001, 565 odraslih primatelja HSCT-a primalo je letermovir ili placebo do 14. tjedna nakon transplantacije, nakon čega je uslijedilo praćenje sigurnosti do 24. tjedna nakon transplantacije (vidjeti dio 5.1). Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u najmanje 1% ispitanika u skupini liječenoj letermovirom i čija je učestalost bila veća uz letermovir nego uz placebo, bile su mučnina (7,2%), proljev (2,4%) i povraćanje (1,9%). Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida primjene letermovira bile su mučnina (1,6%), povraćanje (0,8%) i bol u abdomenu (0,5%).

U ispitivanju P040, 218 odraslih primatelja HSCT-a primalo je letermovir ili placebo od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a, nakon čega je uslijedilo praćenje sigurnosti do 48. tjedna nakon HSCT-a (vidjeti dio 5.1). Prijavljene nuspojave bile su u skladu sa sigurnosnim profilom letermovira opisanim u ispitivanju P001.

Transplantacija bubrega

U ispitivanju P002, 292 odrasla primatelja transplantata bubrega primala su letermovir do 28. tjedna (~200 dana) nakon transplantacije (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava

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

Tablica 3: Nuspojave zabilježene kod primjene letermovira

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

Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti letermovira u pedijatrijskih bolesnika od rođenja do dobi od 18 godina temeljila se na kliničkom ispitivanju faze 2b (P030). U ispitivanju P030, 63 primatelja HSCT-a liječeno je letermoviom do 14. tjedna nakon HSCT-a. Njihova je dobna raspodjela bila sljedeća: 28 adolescenata, 14 djece u dobi od 7 do manje od 12 godina, 13 djece u dobi od 2 do manje od 7 godina i 8 djece mlađe od 2 godine (od kojih je 5 bilo mlađe od 1 godine). Nuspojave su bile u skladu s onima opaženima u kliničkim ispitivanjima letermovira u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroici za sistemska primjena, antiviroici koji djeluju direktno, ATK oznaka: J05AX18

Mehanizam djelovanja

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

Antivirusna aktivnost

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

Virusna rezistencija

U staničnoj kulturi

Geni CMV-a *UL51*, *UL56* i *UL89* kodiraju podjedinice terminaze CMV DNA. U staničnoj su kulturi potvrđeni mutirani oblici CMV-a smanjene osjetljivosti na letermovir. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a kod kojih su mapiranjem utvrđene supstitucije u genima za podjedinice pUL51 (P91S), pUL56 (C25F, S229F, V231A, V231L, V236A, T244K, T244R, L254F, L257F, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, L328V, M329T, A365S, N368D) i pUL89 (N320H, D344E) bile su 1,6 do < 10 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; navedene supstitucije vjerojatno nisu klinički značajne. Vrijednosti EC₅₀ za mutirane oblike rekombinantnog CMV-a koji su u genu za podjedinicu pUL51 imali supstituciju A95V ili u genu za podjedinicu pUL56 supstitucije N232Y, V236L, V236M, E237D, E237G, L241P, K258E, C325F, C325R, C325W, C325Y, R369G, R369M, R369S i R369T bile su 10 do 9300 puta veće od onih za referentni virus divljeg tipa; neke od tih supstitucija opažene su u bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod kojih je profilaksa bila neuspješna (vidjeti u nastavku).

U kliničkim ispitivanjima

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

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

U drugom ispitivanju faze 3 (P040) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 32 odrasla ispitanika (neovisno o liječenju koje su primali) u kojih je profilaksa bila neuspješna ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. Nisu pronađene supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir iznad validirane granične vrijednosti testa od 5%.

U trećem ispitivanju faze 3 (P002) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 52 odrasla ispitanika liječena letermovirom u kojih se razvila CMV bolest ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. Nisu pronađene supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir iznad validirane granične vrijednosti testa od 5%.

U ispitivanju faze 2b (P030) provedena je analiza slijeda DNA u cjelokupnim kodirajućim regijama gena *UL51*, *UL56* i *UL89* na uzorcima prikupljenima u 10 pedijatrijskih ispitanika liječenih letermovinom pri posjetu radi ocjene CMV infekcije. U dva su ispitanika pronađene ukupno dvije supstitucije povezane s rezistencijom na letermovir, a u oba je slučaja mapiranje ukazalo na supstitucije u genu za pUL56. Jedan je ispitanik imao supstituciju R369S, a drugi supstituciju C325W.

Križna rezistencija

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

Elektrofiziologija srca

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli CMV-seropozitivni primatelji [R+] alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica

P001: Profilaksa do 14. tjedna (~100 dana) nakon HSCT-a

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

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

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

leukemija (38%), mijeloblastični sindrom (15%) i limfom (13%). Dvanaest posto (12%) ispitanika bilo je pozitivno na CMV DNA na početku ispitivanja.

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

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

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

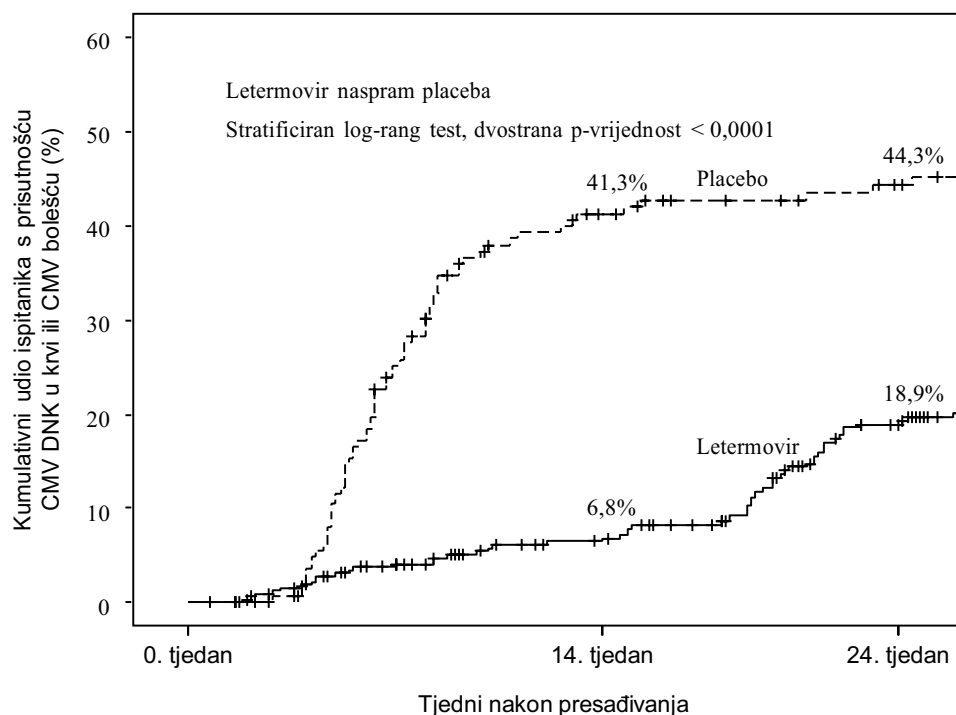
U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo, kako je prikazano u Tablici 4. Procijenjena razlika između liječenja od -23,5% bila je statistički značajna (jednostrana p-vrijednost < 0,0001).

Tablica 4: P001: Rezultati za djelotvornost u primatelja HSCT-a (NC=F pristup, FAS populacija)

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

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

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

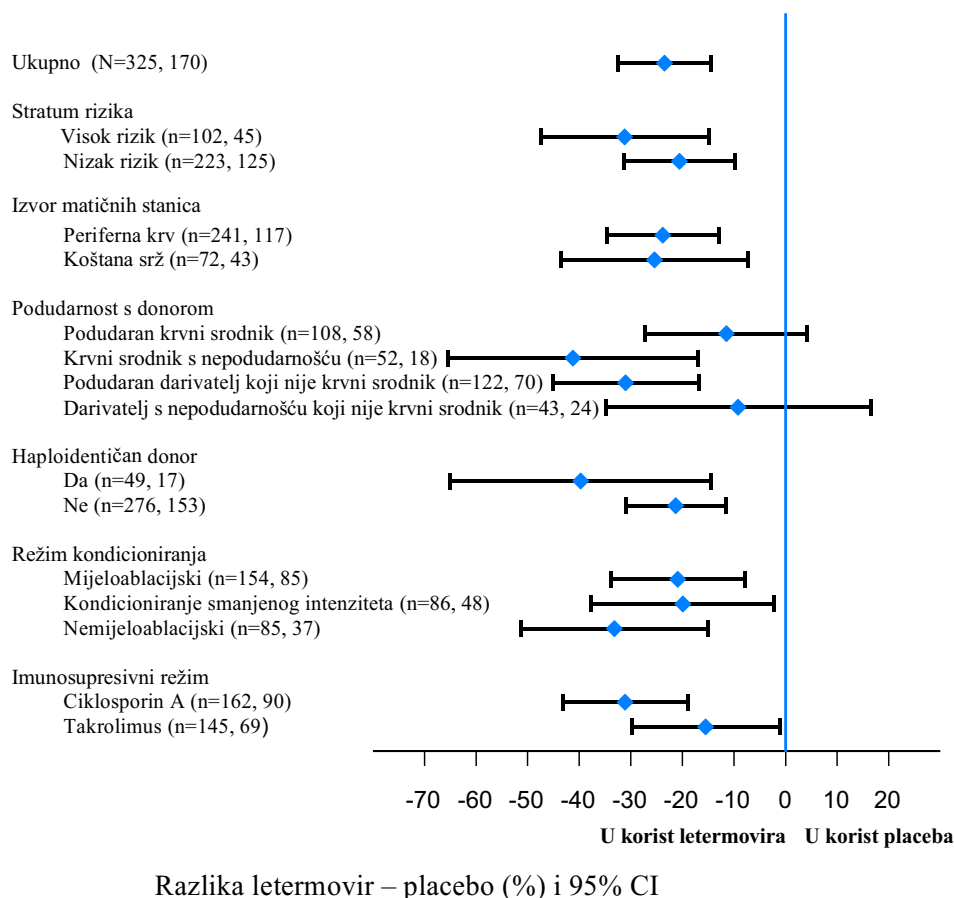


Broj ispitanika pod rizikom			
— Letermovir	325	270	212
- - - Placebo	170	85	70

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

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

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



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

P040: Profilaksa od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a

Djelotvornost produljenja profilakse letermovinom od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a u bolesnika izloženih riziku od kasne CMV infekcije i bolesti ocjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (P040) u odraslih CMV-seropozitivnih primatelja [R+] alogenog HSCT-a. Pogodni ispitanici koji su dovršili profilaksu letermovinom u trajanju od ~100 dana nakon HSCT-a bili su randomizirani (2:1) za primanje letermovira ili placeba od 14. tjedna do 28. tjedna nakon HSCT-a. Ispitanike se pratilo do 28. tjedna nakon HSCT-a kako bi se utvrdila primarna mjera ishoda za djelotvornost te ih se nastavilo pratiti i nakon završetka liječenja, do 48. tjedna nakon HSCT-a.

Od 218 liječenih ispitanika njih 144 primala su letermovir, a 74 placebo. Medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon: 20 - 74 godine); 62% ispitanika bili su muškarci; 79% ispitanika bili su bijelci, 11% Azijci, 2% crnci, a njih 10% bilo je hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Najčešći razlozi za transplantaciju bili su akutna mijeloična leukemija (42%), akutna limfocitna leukemija (15%) i mijelodisplastični sindrom (11%).

Na početku ispitivanja svi su ispitanici imali faktore rizika za kasnu CMV infekciju i bolest, pri čemu je 64% njih imalo dva ili više takvih faktora. Faktori rizika uključivali su sljedeće: davatelj je HLA-podudaran krvni srodnik (brat ili sestra) koji ima najmanje jednu nepodudarnost na jednom od sljedeća tri lokusa gena *HLA*: HLA-A, -B ili -DR; haploidentičan davatelj; davatelj nije krvni srodnik i ima najmanje jednu nepodudarnost na jednom od sljedeća četiri lokusa gena *HLA*: HLA-A, -B, -C

i -DRB1; kao izvor matičnih stanica korištena je krv iz pupkovine; korišten je transplantat podvrgnut deplekciji T-stanica *ex vivo*; primjena antitimocitnog globulina; primjena alemtuzumaba; primjena sistemskog prednizona (ili ekvivalenta) u dozi od ≥ 1 mg/kg tjelesne težine na dan.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju P040 bila je incidencija klinički značajne CMV infekcije do 28. tjedna nakon HSCT-a. Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao razvoj bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om ili uvođenje preemptivne terapije (PET) protiv CMV-a na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. Koristio se pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (engl. *Observed Failure*, OF), prema kojem se ispitanike u kojih se razvila klinički značajna CMV infekcija ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog viremije smatralo neuspješno liječenima.

U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo, kako je prikazano u Tablici 5. Procijenjena razlika između liječenja od -16,1% bila je statistički značajna (jednstrana p-vrijednost = 0,0005). Podaci o djelotvornosti dosljedno su govorili u prilog letermoviru u svim podskupinama prema značajkama ispitanika (dob, spol, rasa) i faktorima rizika za kasnu CMV infekciju i bolest.

Tablica 5: P040: Rezultati za djelotvornost u primatelja HSCT-a izloženih riziku od kasne CMV infekcije i bolesti (OF pristup, FAS populacija)

Parametar	Letermovir (~200 dana primjene letermovira) (N=144) n (%)	Placebo (~100 dana primjene letermovira) (N=74) n (%)
Neuspjeh liječenja*	4 (2,8)	14 (18,9)
Klinički značajna CMV infekcija do 28. tjedna [†]	2 (1,4)	13 (17,6)
Uvođenje PET terapije na temelju dokumentirane CMV viremije	1 (0,7)	11 (14,9)
Bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om	1 (0,7)	2 (2,7)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog CMV viremije prije 28. tjedna	2 (1,4)	1 (1,4)
Razlika između liječenja prilagođena za stratum (letermovir [~200 dana primjene letermovira] - placebo [~100 dana primjene letermovira])[‡]		
Razlika (95% CI)	-16,1 (-25,8; -6,5)	
p-vrijednost	0,0005	
* Kategorije neuspjeha međusobno su isključive, a temelje se na hijerarhiji kategorija prema navedenom redoslijedu. [†] Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om (dokazana ili vjerojatna) ili uvođenje PET terapije na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. [‡] 95% CI i p-vrijednosti za razlike između liječenja s obzirom na postotni odgovor izračunate su Mantel-Haenszelovom metodom prilagođenom za stratum, pri čemu je razlika ponderirana prema harmoničnoj srednjoj vrijednosti veličine uzorka po skupini za svaki stratum (haploiditičan davatelj: da ili ne). Za utvrđivanje statističke značajnosti koristila se jednostrana p-vrijednost ≤ 0,0249. Postupanje s vrijednostima koje nedostaju: pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (OF). Prema OF pristupu neuspjeh se definirao kao svi ispitanici u kojih se u razdoblju od 14. tjedna (~100 dana) do 28. tjedna (~200 dana) nakon HSCT-a razvila klinički značajna CMV infekcija ili koji su prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju zbog CMV viremije. N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini. n (%) = broj (postotak) ispitanika u svakoj podskupini.		

P002: Odrasli CMV-seronegativni primatelji transplantata bubrega od CMV-seropozitivnog davatelja [D+/R-]

Radi ocjene profilakse letermovinom kao strategije za sprječavanje CMV bolesti u primatelja transplantata bubrega, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivnim usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju faze 3 za utvrđivanje neinferiornosti (P002), a koje je provedeno u visokorizičnih [D+/R-] odraslih primatelja transplantata bubrega. Ispitanici su bili randomizirani (1:1) za primanje letermovira ili valganciklovira. Letermovir se primjenjivao istodobno s aciklovikom. Valganciklovir se primjenjivao istodobno s placebom u obliku koji je odgovarao acikloviru. Randomizacija je bila stratificirana prema primjeni izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije (da ili ne). Liječenje letermovinom ili valganciklovikom započelo je između 0. i 7. dana nakon transplantacije bubrega i trajalo do 28. tjedna (~200 dana) nakon transplantacije. Ispitanike se pratilo do 52. tjedna nakon transplantacije.

Od 589 liječenih ispitanika njih 292 primala su letermovir, dok je njih 297 primalo valganciklovir. Medijan dobi iznosio je 51 godinu (raspon: 18 - 82 godine); 72% ispitanika bili su muškarci; 84% ispitanika bili su bijelci, 2% Azijci, 9% crnci, a njih 17% bilo je hispanskog ili latinoameričkog podrijetla; 60% ispitanika primilo je bubreg preminulog davatelja. Najčešći primarni razlozi za transplantaciju bili su urođena cistična bolest bubrega (17%), hipertenzija (16%) i dijabetes/dijabetička nefropatija (14%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju P002 bila je incidencija CMV bolesti (bolest ciljnog organa uzrokovana CMV-om ili CMV sindrom, koje je potvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo) do 52. tjedna nakon transplantacije. Koristio se OF pristup, prema kojem se ispitanike koji su iz bilo kojeg razloga prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci o ishodu u specifičnoj vremenskoj točki nije smatralo neuspješno liječenima.

U analizi podataka o primarnoj mjeri ishoda letermovir je pokazao neinferiornost u odnosu na valganciklovir, kako je prikazano u Tablici 6.

Tablica 6: P002: Rezultati za djelotvornost u primatelja transplantata bubrega (OF pristup, FAS populacija)

Parametar	Letermovir (N=289) n (%)	Valganciklovir (N=297) n (%)
CMV bolest* do 52. tjedna	30 (10,4)	35 (11,8)
Razlika između liječenja prilagođena za stratum (letermovir - valganciklovir) [†]		
Razlika (95% CI)	-1,4 (-6,5; 3,8) [‡]	

* Slučajeve CMV bolesti potvrdilo je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo.

[†] 95% CI za razlike između liječenja s obzirom na postotni odgovor izračunate su Mantel-Haenszelovom metodom prilagođenom za stratum, pri čemu je razlika ponderirana prema harmoničnoj srednjoj vrijednosti veličine uzorka po skupini za svaki stratum (primjena izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije: da ili ne).

[‡] Pri granici neinferiornosti od 10% letermovir je neinferioran valgancikloviru.

Postupanje s vrijednostima koje nedostaju: pristup „opažen neuspjeh liječenja“ (OF). Prema OF pristupu, ispitanike koji iz bilo kojeg razloga prijevremeno prekinu sudjelovanje u ispitivanju ne smatra se neuspješno liječenima.

Napomena: Ispitanici randomizirani u skupinu liječenu letermovirom primali su aciklovir za profilaksu infekcije virusom *herpes simplex* (HSV) i virusom *varicella zoster* (VZV). Ispitanici randomizirani u skupinu liječenu valganciklovirom primali su placebo u obliku koji je odgovarao acikloviru.

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini.

n (%) = broj (postotak) ispitanika u svakoj podskupini.

Djelotvornost je bila usporediva u svim podskupinama, uključujući one prema spolu, dobi, rasi, regiji i primjeni izuzetno citolitičke antilimfocitne imunoterapije tijekom indukcije (da ili ne).

Pedijatrijska populacija

P030: Pedijatrijski primatelji alogenih transplantata hematopoetskih matičnih stanica

Radi ocjene profilakse letermovinom kao strategije za sprječavanje CMV infekcije ili bolesti u pedijatrijskih primatelja transplantata, djelotvornost letermovira procjenjivala se u multicentričnom, otvorenom, neusporednom ispitivanju faze 2b (P030) u pedijatrijskih primatelja alogenog HSCT-a. Primjena ispitivanog lijeka započela je nakon HSCT-a (između 0. i 28. dana nakon HSCT-a) i trajala do 14. tjedna nakon HSCT-a. Ispitivani lijek primjenjivao se ili peroralno ili intravenski; doza letermovira ovisila je o dobi, tjelesnoj težini i formulaciji lijeka.

Među 63 liječena ispitanika, 8 ih je bilo u dobi od 0 do 2 godine, 27 u dobi od 2 do manje od 12 godina, a 28 u dobi od 12 do manje od 18 godina. Na početku ispitivanja 87% ispitanika primalo je mijeloablacijsku terapiju, 67% primalo je ciklosporin, a njih 27% primalo je takrolimus. Najčešći primarni razlozi za transplantaciju u ukupnoj su populaciji bili akutna mijeloična leukemija (18%) i aplastična anemija (10%), a u djece mlađe od 2 godine kombinirana imunodeficijencija (37,5%) i obiteljska hemofagocitna limfocitocitoza (25,0%).

Sekundarna mjera ishoda za djelotvornost

Mjere ishoda za djelotvornost u ispitivanju P030 bile su sekundarne mjere ishoda i uključivale su incidenciju klinički značajne CMV infekcije do 14. tjedna nakon HSCT-a te do 24. tjedna nakon HSCT-a. Klinički značajna CMV infekcija definirala se kao razvoj bolesti ciljnog organa uzrokovane CMV-om ili uvođenje preemtivne terapije (PET) protiv CMV-a na temelju dokumentirane CMV viremije i kliničkog stanja ispitanika. Incidencija klinički značajne CMV infekcije iznosila je 7,1% do 14. tjedna nakon HSCT-a, odnosno 10,7% do 24. tjedna nakon HSCT-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U zdravih je odraslih ispitanika farmakokinetika letermovira okarakterizirana nakon peroralne i intravenske primjene. Izloženost letermoviru povećala se više nego proporcionalno dozi i kod peroralne i kod intravenske primjene. Mehanizam je vjerojatno zasićenje/autoinhibicija OATP1B1/3. Farmakokinetika letermovira također je okarakterizirana nakon peroralne i intravenske primjene u odraslih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 7) i pedijatrijskih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 9 i Tablicu 10) te nakon peroralne primjene u odraslih primatelja transplantata bubrega (vidjeti Tablicu 8).

Zdravi odrasli ispitanici

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

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

Odrasli primatelji HSCT-a

AUC letermovira procijenjen je u populacijskim farmakokinetičkim analizama na temelju podataka iz ispitivanja faze 3 P001 (vidjeti Tablicu 7). Razlike u izloženosti kod različitih režima liječenja nisu klinički značajne; djelotvornost je bila postojana kroz cijeli raspon razina izloženosti opažen u ispitivanju P001.

Tablica 7: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira u odraslih primatelja HSCT-a

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

Odrasli primatelji transplantata bubrega

AUC letermovira procijenjen je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi na temelju podataka iz P002 ispitivanja faze 3 (vidjeti Tablicu 8). Djelotvornost je bila postojana kroz cijeli raspon razina izloženosti opažen u ispitivanju P002.

Tablica 8: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira u odraslih primatelja transplantata bubrega

Režim liječenja	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
480 mg peroralno, bez ciklosporina	62 200 (28 900; 145 000)
240 mg peroralno, uz ciklosporin	57 700 (26 900; 135 000)
*Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja faze 3 koji je uključivao interindividualnu varijabilnost. Napomena: nije se ispitivala farmakokinetika letermovira nakon intravenske primjene u primatelja transplantata bubrega; međutim, projicirani AUC nakon intravenske primjene sličan je modelom predviđenom AUC-u nakon intravenske primjene u primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 7).	

Apsorpcija

U zdravih odraslih ispitanika letermovir se brzo apsorbirao, uz medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) od 1,5 do 3,0 sata, nakon čega su koncentracije padale u dvije faze. Procijenjena bioraspoloživost letermovira u odraslih primatelja HSCT-a iznosila je približno 35% kada se letermovir primjenjivao peroralno u dozi od 480 mg jedanput na dan bez ciklosporina. Procijenjena interindividualna varijabilnost bioraspoloživosti iznosila je približno 37%. Procijenjena bioraspoloživost letermovira u odraslih primatelja transplantata bubrega iznosila je približno 60% kada se letermovir primjenjivao peroralno u dozi od 480 mg jedanput na dan bez ciklosporina.

Učinak ciklosporina

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

Ako se letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom, preporučena doza letermovira je 240 mg jedanput na dan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg (vidjeti dio 4.2). Ako se oralni letermovir primjenjuje istodobno s ciklosporinom u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg, dozu letermovira treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Učinak hrane

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

Peroralna primjena jedne doze letermovir granula od 240 mg zajedno s kašastom hranom (pudingom ili pireom od jabuke) u zdravih odraslih ispitanika dovela je do povećanja ukupne izloženosti (AUC)

za približno 13% odnosno 20% te do povećanja vršnih vrijednosti (C_{max}) letermovira za približno 25% odnosno 33%. Letermovir granule mogu se primjenjivati s kašastom hranom, kako je primjenjivano u pedijatrijskom ispitivanju (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

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

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

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Izlučivanje

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

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

Kliničko ispitivanje u populaciji s oštećenjem funkcije bubrega

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

Nakon transplantacije bubrega (P002)

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, AUC letermovira bio je približno 12%, 27% i 35% viši u odraslih ispitanika s blagim (CrCl $\geq$ 60 i < 90 ml/min), umjerenim (CrCl $\geq$ 30 i < 60 ml/min) odnosno teškim (CrCl $\geq$ 15 i < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega nego u onih kojima je CrCl iznosio $\geq$ 90 ml/min. Te se promjene ne smatraju klinički značajnima.

Tjelesna težina

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama provedenima u zdravih odraslih ispitanika, procjenjuje se da je AUC letermovira 18,7% niži u ispitanika tjelesne težine 80 - 100 kg nego u onih koji teže 67 kg. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u odraslih primatelja transplantata bubrega (P002), procjenjuje se da je AUC letermovira 26% niži u ispitanika tjelesne težine > 80 kg nego u onih koji teže $\leq$ 80 kg. Te razlike nisu klinički značajne.

Rasa

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

Spol

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

AUC letermovira u pedijatrijskih primatelja HSCT-a procijenjen je populacijskom farmakokinetičkom analizom na temelju opaženih farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja P030 (vidjeti Tablicu 9 i Tablicu 10). Razine izloženosti u pedijatrijskih primatelja HSCT-a u svim su razredima tjelesne težine unutar referentnih raspona izloženosti kod odraslih primatelja HSCT-a (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 9: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira nakon peroralne primjene u pedijatrijskih primatelja HSCT-a

Tjelesna težina	Peroralna doza, bez ciklosporina	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*	Peroralna doza, s ciklosporinom	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
30 kg i više	480 mg	39 100 (18 700 - 81 300)	240 mg	49 100 (23 200 - 104 000)
15 kg do manje od 30 kg	240 mg	38,900 (20 200 - 74 300)	120 mg	51 000 (26 600 - 98 200)
7,5 kg do manje od 15 kg	120 mg	32 000 (16 700 - 59 300)	60 mg	41 600 (22 300 - 81 100)
5 kg do manje od 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200 - 55 000)	40 mg	39 000 (20 600 - 72 000)
* Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja u pedijatrijskih primatelja HSCT-a koji je uključivao interindividualnu varijabilnost.				

Tablica 10: Vrijednosti AUC-a (ng•h/ml) letermovira nakon intravenske primjene u pedijatrijskih primatelja HSCT-a

Tjelesna težina	Intravenska doza, bez ciklosporina	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*	Intravenska doza, s ciklosporinom	Medijan (90%-tni interval predviđanja)*
30 kg i više	480 mg	111 000 (55 700 - 218 000)	240 mg	59 800 (28 400 - 120 000)
15 kg do manje od 30 kg	120 mg	57 200 (29 700 - 113 000)	120 mg	61 100 (29 900 - 121 000)
7,5 kg do manje od 15 kg	60 mg	46 000 (24 300 - 83 900)	60 mg	49 200 (25 800 - 93 800)
5 kg do manje od 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300 - 81 000)	40 mg	45 900 (24 900 - 82 200)
* Medijani i 90%-tni intervali predviđanja temelje se na simulacijama iz populacijskog farmakokinetičkog modela utemeljenog na podacima iz ispitivanja u pedijatrijskih primatelja HSCT-a koji je uključivao interindividualnu varijabilnost.				

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Općenita toksičnost

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

Kancerogenost

U šestomjesečnom ispitivanju kancerogenosti nakon peroralne primjene provedenom na RasH2 transgeničnim (Tg.RasH2) miševima nisu opaženi dokazi tumorogeneze relevantne za ljude do najviših ispitivanih doza, koje su iznosile 150 mg/kg na dan u mužjaka odnosno 300 mg/kg na dan u ženki.

Mutageneza

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

Reprodukcija

Plodnost

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

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

Razvoj

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
povidon (E1201)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)
laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijski dioksid (E171)
triacetin
željezo oksid, žuti (E172)
željezo oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice od poli(etilentereftalata) (PET)/alumijske folije/linearnog polietilena male gustoće (LLDPE). Jedna kutija sadrži 30 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Priprema

PREVYMIS granule primjenjuju se peroralno pomiješane s kašastom hranom ili putem NG sonde ili G sonde.

Priprema i primjena u mješavini s kašastom hranom

Za pojedinosti o pripremi i primjeni PREVYMIS granula pomiješanih s kašastom hranom vidjeti

Upute za uporabu.

- Nemojte drobiti niti žvakati PREVYMIS granule.
- Posipajte PREVYMIS granule po 1 do 3 žličice kašaste hrane koja je sobne temperature ili ispod sobne temperature. Nemojte koristiti vruću hranu. Primjeri kašaste hrane su pire od jabuke ili jogurt.
- Pomiješajte PREVYMIS granule s kašastom hranom.
- Primijenite cijelu mješavinu unutar 10 minuta od miješanja PREVYMIS granula s kašastom hranom.

Priprema i primjena putem NG sonde ili G sonde

Za pojedinosti o pripremi i primjeni PREVYMIS granula putem NG sonde ili G sonde vidjeti **Upute za uporabu**, Tablicu 11 (NG sonda) i Tablicu 12 (G sonda).

- Štrcaljkom istisnite početni volumen tekućine sobne temperature (mlijeka, soka od jabuke, adaptiranog mlijeka ili vode) u čašu za lijek. Nemojte miješati PREVYMIS granule s vodom ako lijek primjenjujete putem G sonde. Nemojte miješati PREVYMIS granule s vrućom ili hladnom tekućinom (iz hladnjaka).
- Istresite PREVYMIS granule u tekućinu u čaši za lijek.
- Pričekajte 10 minuta. Nemojte tresti ni okretati čašu za lijek. PREVYMIS granule se neće otopiti, ali će se razdvojiti ili raspasti.
- Štrcaljkom promiješajte mješavinu. Primijenite svu mješavinu koristeći štrcaljku i NG sondu ili G sondu.
- Štrcaljkom istisnite volumen tekućine sobne temperature (mlijeka, soka od jabuke, adaptiranog mlijeka ili vode) potreban za ispiranje u čašu za lijek. Nemojte ispirati čašu za lijek vodom kad PREVYMIS primjenjujete putem G sonde.
- Štrcaljkom promiješajte mješavinu. Primijenite svu mješavinu za ispiranje koristeći štrcaljku i NG sondu ili G sondu.
- Isperite NG sondu ili G sondu volumenom vode sukladno preporuci proizvođača.

Tablica 11: Preporuke za primjenu PREVYMIS granula u vrećici putem NG sonde

Tablica 11. Preporuke za primjenu FFEV FMS grana i vrecer putem NG sonde						
Doza	NG sonda*	Vrsta tekućine	Vrsta štrcaljke†	Posuda za miješanje	Početni volumen (ml)	Volumen za ispiranje (ml)
120 mg do 480 mg	Bilo koja NG sonda veličine ≥ 8 Fr	Mlijeko, sok od jabuke, adaptirano mlijeko ili voda	ENFit štrcaljka ili štrcaljka s nastavkom za kateter odgovarajuće veličine	Čaša za lijek	15	15
40 mg do 80 mg	PUR NG sonda veličine 5 Fr ili bilo koja NG sonda veličine ≥ 6 Fr				3	2
* Fr = French; PUR = poliuretan						
† Kad se koristi ENFit štrcaljka, potrebna je medicinska cjevčica (širokog promjera) kako bi se mješavina lakše izvukla iz čaše za lijek.						

Tablica 12: Preporuke za primjenu PREVYMIS granula u vrećici putem G sonde

Tablica 12: Preporuke za primjenu FFEV™ FMS graničnog i vječnog putem G sonde						
Doza	G sonda*	Vrsta tekućine	Vrsta štrcaljke†	Posuda za miješanje	Početni volumen (ml)	Volumen za ispiranje (ml)
120 mg do 480 mg	Bilo koja G sonda	Mlijeko, sok od jabuke ili adaptirano mlijeko	ENFit štrcaljka ili štrcaljka s nastavkom za kateter odgovarajuće veličine	Čaša za lijek	15	15
40 mg do 80 mg	Bilo koja G sonda veličine 12 Fr				Nemojte koristiti vodu	3
* Fr = French						
† Kad se koristi ENFit štrcaljka, potrebna je medicinska cjevčica (širokog promjera) kako bi se mješavina lakše izvukla iz čaše za lijek.						

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/0/00/000/005
 EU/0/00/000/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. siječnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

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

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

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 240 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg letermovira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

EU/1/17/1245/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PREVYMIS 240 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Blister za 240 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 240 mg tablete
letermovir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 480 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 480 mg letermovira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

EU/1/17/1245/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PREVYMIS 480 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Blister za 480 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 480 mg tablete
letermovir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

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

EU/1/17/1245/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice za 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

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

EU/1/17/1245/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice za 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 20 mg granule u vrećici

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 20 mg granule u vrećici
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 20 mg letermovira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za uporabu.

Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

EU/1/17/1245/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PREVYMIS 20 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Vrećica za 20 mg granule

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

PREVYMIS 20 mg granule
letermovir

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 120 mg granule u vrećici

1. NAZIV LIJEKA

PREVYMIS 120 mg granule u vrećici
letermovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 120 mg letermovira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za uporabu.

Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

EU/1/17/1245/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PREVYMIS 120 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Vrećica za 120 mg granule

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

PREVYMIS 120 mg granule
letermovir

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

PREVYMIS 240 mg filmom obložene tablete

PREVYMIS 480 mg filmom obložene tablete

letermovir

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je PREVYMIS i za što se koristi

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

PREVYMIS je lijek za:

- odrasle osobe i djecu tjelesne težine od najmanje 15 kg kojima su nedavno presađene matične stanice (koštana srž).
- odrasle osobe i djecu tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima je nedavno presađen bubreg.

On pomaže spriječiti razvoj bolesti koju uzrokuje citomegalovirus (CMV).

CMV je virus. Većini ljudi CMV ne uzrokuje nikakvu štetu. Međutim, ako Vam je imunološki sustav oslabljen nakon presađivanja matičnih stanica ili bubrega, postoji visok rizik da će CMV uzrokovati bolest.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PREVYMIS

Nemojte uzimati PREVYMIS:

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

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

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

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

- ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa
- vorikonazola

Djeca i adolescenti

PREVYMIS nije namijenjen za primjenu u djece tjelesne težine manje od 5 kg kojima su presađene matične stanice (koštana srž) ni u djece tjelesne težine manje od 40 kg kojima je presađen bubreg. Naime, PREVYMIS se nije ispitivao u tim skupinama.

Drugi lijekovi i PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

Trudnoća

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

Dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

PREVYMIS sadrži laktozu

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

PREVYMIS sadrži natrij

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

3. Kako uzimati PREVYMIS

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

Koliko lijeka uzeti

Doza lijeka PREVYMIS ovisi o tome kolika je Vaša tjelesna težina i uzimate li istodobno ciklosporin. Liječnik će Vam reći koliko tableta trebate uzeti.

- Uzmite PREVYMIS sukladno uputama, jedanput na dan.
- Uzmite PREVYMIS svakoga dana u isto vrijeme.
- Možete ga uzeti s hranom ili bez nje.

Preporučene doze lijeka PREVYMIS za primjenu kroz usta navedene su u Tablici 1 i Tablici 2.

Tablica 1: Preporučene doze PREVYMIS filmom obloženih tableta kod primjene bez ciklosporina

Tjelesna težina	Dnevna doza lijeka PREVYMIS za primjenu kroz usta	Broj PREVYMIS tableta jedanput na dan
30 kg i više	480 mg	Jedna tableta od 480 mg ili dvije tablete od 240 mg
15 kg do manje od 30 kg	240 mg	Jedna tableta od 240 mg

Table 2: Preporučene doze PREVYMIS filmom obloženih tableta kod primjene s ciklosporinom

Tjelesna težina	Dnevna doza lijeka PREVYMIS za primjenu kroz usta	Broj PREVYMIS tableta jedanput na dan
30 kg i više	240 mg	Jedna tableta od 240 mg

Tjelesna težina	Dnevna doza lijeka PREVYMIS za primjenu kroz usta	Broj PREVYMIS tableta jedanput na dan
15 kg do manje od 30 kg	120 mg	Pogledajte uputu o lijeku za PREVYMIS granule u vrećici

Kako uzeti lijek

- Tabletu progutajte cijelu, s malo vode. Tabletu nemojte lomiti, drobiti niti žvakati jer se te metode nisu ispitivale.

Ako uzmete više lijeka PREVYMIS nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti PREVYMIS

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

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

Nemojte prestati uzimati PREVYMIS

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev
- mučnina
- povraćanje.

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

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

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati PREVYMIS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREVYMIS sadrži

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

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete

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

Film ovojnice

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

Kako PREVYMIS izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

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

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

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

PREVYMIS 240 mg koncentrat za otopinu za infuziju

PREVYMIS 480 mg koncentrat za otopinu za infuziju

letermovir

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je PREVYMIS i za što se koristi

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

PREVYMIS je lijek za:

- odrasle osobe i djecu tjelesne težine od najmanje 5 kg kojima su nedavno presađene matične stanice (koštana srž).
- odrasle osobe i djecu tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima je nedavno presađen bubreg.

On pomaže spriječiti razvoj bolesti koju uzrokuje citomegalovirus (CMV).

CMV je virus. Većini ljudi CMV ne uzrokuje nikakvu štetu. Međutim, ako Vam je imunološki sustav oslabljen nakon presađivanja matičnih stanica ili bubrega, postoji visok rizik da će CMV uzrokovati bolest.

2. Što morate znati prije nego počnete primati PREVYMIS

Ne smijete primiti PREVYMIS:

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

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

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

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

- ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa
- vorikonazola

Djeca i adolescenti

PREVYMIS nije namijenjen za primjenu u djece tjelesne težine manje od 5 kg kojima su presađene matične stanice (koštana srž) ni u djece tjelesne težine manje od 40 kg kojima je presađen bubreg. Naime, PREVYMIS se nije ispitivao u tim skupinama.

Drugi lijekovi i PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

PREVYMIS sadrži natrij

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

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

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

PREVYMIS sadrži ciklodekstrin

Jedna doza lijeka od 40 mg sadrži 300 mg ciklodekstrina.

Jedna doza lijeka od 60 mg sadrži 450 mg ciklodekstrina.

Jedna doza lijeka od 120 mg sadrži 900 mg ciklodekstrina.

Jedna doza lijeka od 240 mg sadrži 1800 mg ciklodekstrina.

Jedna doza lijeka od 480 mg sadrži 3600 mg ciklodekstrina.

Ako imate bubrežnu bolest, obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek.

3. Kako ćete primati PREVYMIS

Doza lijeka PREVYMIS ovisi o tome kolika je Vaša tjelesna težina i uzimate li istodobno ciklosporin. Vaš liječnik će odlučiti koja je točna doza lijeka PREVYMIS.

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

PREVYMIS ćete primati jedanput na dan.

Preporučene doze lijeka PREVYMIS za primjenu u venu navedene su u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučena doza PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju kod primjene bez ciklosporina i s ciklosporinom

Tjelesna težina	Dnevna doza za primjenu u venu kod primjene bez ciklosporina	Dnevna doza za primjenu u venu kod primjene s ciklosporinom
30 kg i više	480 mg	240 mg
Tjelesna težina	Dnevna doza za primjenu u venu neovisno o primjeni ciklosporina	
15 kg do manje od 30 kg	120 mg	
7,5 kg do manje od 15 kg	60 mg	
5 kg do manje od 7,5 kg	40 mg	

Ako primite više lijeka PREVYMIS nego što ste trebali

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

Ako propustite termin za primjenu lijeka PREVYMIS

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

- Ako propustite termin za primjenu lijeka PREVYMIS, odmah se obratite svom liječniku i dogovorite novi termin.

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

4. Moguće nuspojave

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

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev
- mučnina
- povraćanje.

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati PREVYMIS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika, a ne smiju trajati dulje od 24 sata na

temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju mora se baciti.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREVYMIS sadrži

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

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

Kako PREVYMIS izgleda i sadržaj pakiranja

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

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

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za primjenu PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju

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

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

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

Priprema

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

- Sadržaj bočice treba prije razrjeđivanja pregledati kako bi se utvrdilo je li promijenio boju i sadrži li čestice. PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, bezbojna otopina, a može sadržavati mali broj sitnih prozirnih ili bijelih čestica koje potječu od lijeka.
- Bočica se ne smije upotrijebiti ako je otopina zamućena, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice osim malog broja sitnih prozirnih ili bijelih čestica.
- Nemojte primjenjivati PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju s vrećicama za infuziju i infuzijskim setovima koji sadrže poliuretan ili omekšivač dietilheksilftalat (DEHP). Materijali koji ne sadrže ftalate također ne sadrže ni DEHP.
- Nemojte tresti bočicu s lijekom PREVYMIS.
- Za **dozu od 480 mg ili 240 mg**, dodajte sadržaj jedne jednodozne bočice (12 ml [doza od 240 mg] ili 24 ml [doza od 480 mg]) PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju u napunjenu infuzijsku vrećicu volumena 250 ml koja sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida ili 5%-tnu otopinu glukoze, a zatim nježnim okretanjem promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti. Ako se sadržaj bočice dodaje u infuzijsku vrećicu sa sredstvom za razrjeđivanje volumena 250 ml, konačna koncentracija letermovira iznositi će 0,9 mg/ml (za dozu od 240 mg) i 1,8 mg/ml (za dozu od 480 mg).
Za **dozu od 120 mg ili 60 mg**, PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju razrijedite prema uputama u Tablici 1 u 9 mg/ml (0,9%) otopini natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnoj otopini glukoze, a zatim nježnim okretanjem promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti.
- Za **dozu od 40 mg**, PREVYMIS koncentrat za otopinu za infuziju razrijedite prema uputama u Tablici 2 u 9 mg/ml (0,9%) otopini natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnoj otopini glukoze, a zatim nježnim okretanjem promiješajte razrijeđenu otopinu. Nemojte je tresti.

Tablica 1: Priprema intravenske otopine lijeka PREVYMIS za doze od 120 mg ili 60 mg

Intravenska doza	Volumen PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju od 20 mg/ml	Konačni volumen infuzije	Konačna koncentracija letermovira
120 mg	6 ml koncentrata od 20 mg/ml	75 ml	1,6 mg/ml
60 mg	3 ml koncentrata od 20 mg/ml	50 ml	1,2 mg/ml

Tablica 2: Priprema intravenske otopine lijeka PREVYMIS za dozu od 40 mg

Intravenska doza	Volumen razrijeđene (1:10) otopine lijeka PREVYMIS koncentracije 2 mg/ml*	Konačni volumen infuzije	Konačna koncentracija letermovira
40 mg	20 ml otopine od 2 mg/ml	20 ml	2 mg/ml
* Za pripremu razrijeđene otopine lijeka PREVYMIS koncentracije 2 mg/ml, dodajte 5 ml PREVYMIS koncentrata za otopinu za infuziju od 20 mg/ml iz bočice u 45 ml sredstva za razrjeđivanje (9 mg/ml (0,9%) otopina natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tna otopina glukoze) i nježno promiješajte.			

- Otopina lijeka PREVYMIS je nakon razrjeđivanja bistra te bezbojna do žuta. Nijanse boje unutar tog raspona ne utječu na kvalitetu lijeka. Prije primjene razrijeđenu otopinu treba pregledati vizualno zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje. Bacite razrijeđenu otopinu ako je zamućena, ako je promijenila boju ili sadrži čestice osim malog broja sitnih prozirnih ili bijelih čestica.

Primjena

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

Kompatibilne intravenske otopine i drugi lijekovi

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

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

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

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

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

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

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

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

Kompatibilne infuzijske vrećice i infuzijski setovi

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

Infuzijske vrećice

Poli(vinilklorid) (PVC), etilenvinilacetat (EVA) i poliolefin (polipropilen i polietilen)

Infuzijski setovi

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

Omekšivači

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

Kateteri

radioneopropusni poliuretan

Inkompatibilni lijekovi

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

Inkompatibilne infuzijske vrećice i infuzijski setovi

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

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

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

PREVYMIS 20 mg granule u vrećici

PREVYMIS 120 mg granule u vrećici

letermovir

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je PREVYMIS i za što se koristi

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

PREVYMIS je lijek za:

- odrasle osobe i djecu tjelesne težine od najmanje 5 kg kojima su nedavno presađene matične stanice (koštana srž).
- odrasle osobe i djecu tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima je nedavno presađen bubreg.

On pomaže spriječiti razvoj bolesti koju uzrokuje citomegalovirus (CMV).

CMV je virus. Većini ljudi CMV ne uzrokuje nikakvu štetu. Međutim, ako Vam je imunološki sustav oslabljen nakon presađivanja matičnih stanica ili bubrega, postoji visok rizik da će CMV uzrokovati bolest.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PREVYMIS

Nemojte uzimati PREVYMIS:

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

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

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

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

- ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa
- vorikonazola

Djeca i adolescenti

PREVYMIS nije namijenjen za primjenu u djece tjelesne težine manje od 5 kg kojima su presađene matične stanice (koštana srž) ni u djece tjelesne težine manje od 40 kg kojima je presađen bubreg. Naime, PREVYMIS se nije ispitivao u tim skupinama.

Drugi lijekovi i PREVYMIS

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

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

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

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

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

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

Trudnoća

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

Dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

PREVYMIS sadrži laktozu

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

PREVYMIS sadrži natrij

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

3. Kako uzimati PREVYMIS

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

Koliko lijeka uzeti

Doza lijeka PREVYMIS ovisi o tome kolika je Vaša tjelesna težina i uzimate li istodobno ciklosporin. Liječnik će Vam reći koliko vrećica trebate uzeti.

- Uzmite PREVYMIS sukladno uputama, jedanput na dan.

Preporučene doze lijeka PREVYMIS za primjenu kroz usta navedene su u Tablici 1 i Tablici 2.

Tablica 1: Preporučene doze PREVYMIS granula u vrećici kod primjene bez ciklosporina

Tjelesna težina	Dnevna doza lijeka PREVYMIS za primjenu kroz usta	Broj PREVYMIS vrećica jedanput na dan
30 kg i više	480 mg	Četiri vrećice od 120 mg
15 kg do manje od 30 kg	240 mg	Dvije vrećice od 120 mg
7,5 kg do manje od 15 kg	120 mg	Jedna vrećica od 120 mg
5 kg do manje od 7,5 kg	80 mg	Četiri vrećice od 20 mg

Table 2: Preporučene doze PREVYMIS granula u vrećici kod primjene s ciklosporinom

Tjelesna težina	Dnevna doza lijeka PREVYMIS za primjenu kroz usta	Broj PREVYMIS vrećica jedanput na dan
30 kg i više	240 mg	Dvije vrećice od 120 mg
15 kg do manje od 30 kg	120 mg	Jedna vrećica od 120 mg
7,5 kg do manje od 15 kg	60 mg	Tri vrećice od 20 mg
5 kg do manje od 7,5 kg	40 mg	Dvije vrećice od 20 mg

Kako uzeti lijek

- Za pravilan način pripremanja i uzimanja doze lijeka PREVYMIS pogledajte **Upute za uporabu**. Sačuvajte Upute za uporabu i slijedite ih svaki put kad pripremate i uzimate lijek.
- Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako uzimati PREVYMIS, obratite se svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka PREVYMIS nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti PREVYMIS

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

- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte odjednom uzeti dvije doze lijeka PREVYMIS kako biste nadoknadili propuštenu dozu.
- Ako ste propustili dozu, niste uzeli cijelu dozu ili ste ispljunuli dio doze, obratite se svom liječniku.
- Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Nemojte prestati uzimati PREVYMIS

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev
- mučnina
- povraćanje.

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati PREVYMIS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PREVYMIS sadrži

PREVYMIS 20 mg granule u vrećici:

Djelatna tvar je letermovir. Jedna vrećica sadrži 20 mg letermovira.

PREVYMIS 120 mg granule u vrećici:

Djelatna tvar je letermovir. Jedna vrećica sadrži 120 mg letermovira.

Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), povidon (E1201), koloidni, bezvodni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b), laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

Pogledajte dio 2. „PREVYMIS sadrži laktozu“ i „PREVYMIS sadrži natrij“.

Kako PREVYMIS izgleda i sadržaj pakiranja

PREVYMIS 20 mg granule u vrećici su bež granule.

PREVYMIS 120 mg granule u vrećici su bež granule.

Granule dolaze u vrećicama.

- Veličina pakiranja: 30 vrećica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

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

Upute za uporabu

Važno: prvo pročitajte ovu knjižicu

PREVYMIS 20 mg granule u vrećici
PREVYMIS 120 mg granule u vrećici

letermovir

Ove „Upute za uporabu“ sadrže informacije o primjeni lijeka PREVYMIS

Važne informacije koje trebate znati prije nego uzmete lijek PREVYMIS

- PREVYMIS se uzima kroz usta (peroralno) ili se daje kroz cjevčicu (sondu) za hranjenje.
 - **Nemojte** drobiti niti žvakati PREVYMIS.
- Kada treba uzeti lijek:
 - Uzmite lijek svaki dan približno u isto vrijeme.
- Koliko lijeka treba uzeti:
 - Liječnik će Vam reći koliko lijeka (koju dozu) trebate uzimati, ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i o tome uzimate li istodobno ciklosporin.
 - Svaki put uzmite cijelu dozu.
 - Redovito odlazite na kontrolne posjete jer se Vaša doza može promijeniti.

Obratite se svom liječniku ako ste propustili dozu, niste uzeli cijelu dozu ili ste ispljunuli dio doze.

Kako uzimati PREVYMIS

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome na koji način trebate uzimati ovaj lijek.

Pridržavajte se **JEDNOG** od sljedećih načina primjene lijeka PREVYMIS:

- Pomiješajte ga s kašastom hranom – Idite na dio „Miješanje s kašastom hranom”.
- Primijenite ga kroz sondu za hranjenje – Idite na dio „Primjena kroz sondu za hranjenje”.

Miješanje s kašastom hranom

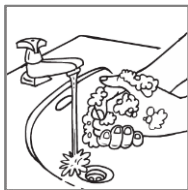


Važne informacije o miješanju lijeka PREVYMIS s kašastom hranom

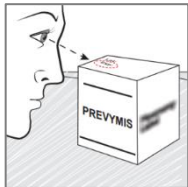
- Koristite samo hranu koja je sobne temperature ili hladna.
 - **Nemojte** koristiti vruću hranu.
- Vrijeme je važno! Prije nego počnete, pobrinite se da ste spremni!
 - Morate uzeti cijelu mješavinu unutar 10 minuta od miješanja lijeka PREVYMIS s hranom.



Miješanje s kašastom hranom



1. korak: Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih.



2. korak: Provjerite datum isteka roka valjanosti koji se nalazi na vrhu kutije.

- **Nemojte koristiti PREVYMIS ako je istekao rok valjanosti.**

Miješanje s kašastom hranom

Napomena: Liječnik će Vam reći koliko je vrećica potrebno za Vašu dozu.



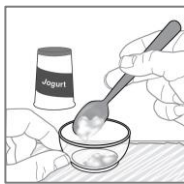
3. korak: Prikupite sav pribor na čistu površinu.

- Onoliko vrećica koliko Vam je rekao liječnik
- Škare
- Zdjelicu
- Žličicu (čajnu)

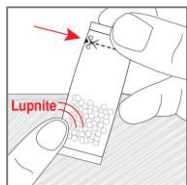
4. korak: Odaberite kašastu hranu koju volite, primjerice pire od jabuke ili jogurt.

- **Nemojte** koristiti vruću hranu.

Miješanje s kašastom hranom



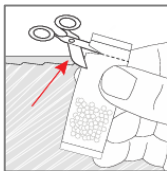
5. korak: Stavite 1 do 3 žličice kašaste hrane u zdjelicu.



6. korak: Lupnite po vrećici/vrećicama da granule padnu na dno vrećice(a).

- Držite vrećicu(e) tako da je iscrtana linija na vrhu.

Miješanje s kašastom hranom



7. korak: Prerežite iscrtanu liniju škarama i otvorite vrećicu(e).



8. korak: Lagano lupnite po vrećici/vrećicama kako biste pažljivo posipali sve granule po kašastoj hrani u istoj zdjelici.

- Pripazite da sve granule padnu u zdjelicu.
- Uvjerite se da je(su) vrećica(e) prazna(e).
- Ako ste prosuli granule, obratite se svom liječniku.

Miješanje s kašastom hranom



9. korak: Žlicom nježno pomiješajte hranu i lijek PREVYMIS.

Miješanje s kašastom hranom



10. korak: Uzmite SVU mješavinu hrane i lijeka PREVYMIS.

- Kad završite, uvjerite se da nema preostalih granula u zdjelici ili na žlici.
- Ako ste gladni, po završetku možete pojesti još hrane ili cijeli obrok.

Ako ne pojedete svu mješavinu hrane i lijeka PREVYMIS ili ako ispljunete dio, obratite se svom liječniku.

Vrijeme je važno! Morate pojesti svu mješavinu unutar 10 minuta od miješanja lijeka PREVYMIS s hranom.



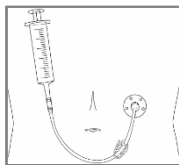
11. korak: Pospremite.

- Bacite praznu(e) vrećicu(e) u otpad.
- Operite zdjelicu i žlicu sapunom i vodom.
- Sve vratite na čisto i suho mjesto.

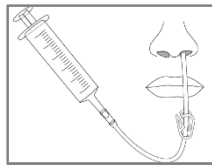
Za dodatne informacije pogledajte dijelove „Kako čuvati vrećice lijeka PREVYMIS“ i „Saznajte više o lijeku PREVYMIS“.

Primjena kroz sondu za hranjenje

Sljedeće se upute odnose samo na bolesnike koji koriste cjevčicu (sondu) za hranjenje.



Gastrostomska (G) sonda



Nazogastrična (NG) sonda

Pitajte svog liječnika kako primijeniti PREVYMIS kroz sondu za hranjenje i kako očistiti sondu za hranjenje.

Primjena kroz sondu za hranjenje

Važne informacije o miješanju lijeka PREVYMIS s tekućinom

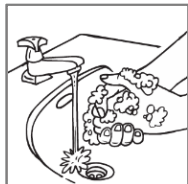


- PREVYMIS treba pomiješati s mlijekom, sokom od jabuke ili adaptiranim mlijekom (AM). PREVYMIS se može pomiješati i s vodom, ali samo ako se daje kroz NG sondu.
 - Pričekajte da se tekućine ugriju na sobnu temperaturu.
 - **Nemojte** miješati PREVYMIS s vrućom ili hladnom tekućinom (iz hladnjaka).

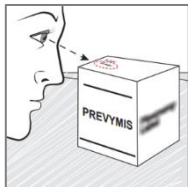


- Vrijeme je važno! Prije nego počnete, pobrinite se da ste spremni!
 - Nakon miješanja lijeka PREVYMIS s tekućinom morate pričekati najmanje 10 minuta prije primjene. To će omogućiti da se granule raspadnu kako ne bi začepile sondu za hranjenje.
 - Kad je mješavina spremna, **odmah** slijedite korake za njezinu primjenu.

Primjena kroz sondu za hranjenje



1. korak: Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih.



2. korak: Provjerite datum isteka roka valjanosti koji se nalazi na vrhu kutije.

- **Nemojte koristiti PREVYMIS ako je istekao rok valjanosti.**

Primjena kroz sondu za hranjenje

Napomena: Liječnik će Vam reći koliko je vrećica potrebno za Vašu dozu.



3. korak: Prikupite sav pribor na čistu površinu.

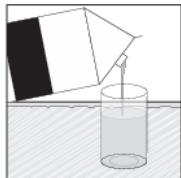
- Onoliko vrećica koliko Vam je rekao liječnik
- Škare
- Sat ili mjerač vremena
- Malu čašu za piće
- Štrcaljku za sondu za hranjenje koju Vam je dao liječnik ili ljekarnik
- Čašu za lijek (volumena 15 do 30 ml) koju Vam je dao liječnik ili ljekarnik

Primjena kroz sondu za hranjenje



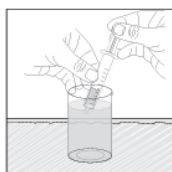
4. korak: Odaberite tekućinu: mlijeko, sok od jabuke ili adaptirano mlijeko (AM).

- Možete koristiti i vodu, ali samo ako se PREVYMIS primjenjuje kroz NG sondu.



5. korak: Ulijte malu količinu tekućine u čašu.

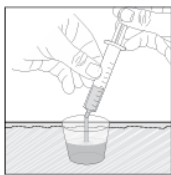
- Pričekajte da se tekućine ugriju na sobnu temperaturu.
- **Nemojte** koristiti vruću ili hladnu tekućinu (iz hladnjaka).



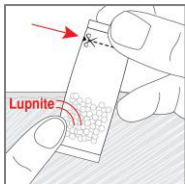
6. korak: Povucite klip štrcaljke kako biste uvukli tekućinu iz čaše u štrcaljku.

- Liječnik će Vam reći koliko Vam je tekućine potrebno.

Primjena kroz sondu za hranjenje



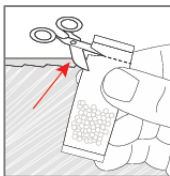
7. korak: Ispraznite tekućinu iz štrcaljke u malu, čistu čašu za lijek.



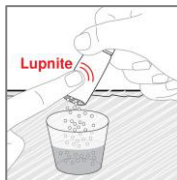
8. korak: Lupnite po vrećici/vrećicama da granule padnu na dno vrećice(a).

- Držite vrećicu(e) tako da je iscrtana linija na vrhu.

Primjena kroz sondu za hranjenje



9. korak: Prerežite iscrtanu liniju škarama i otvorite vrećicu(e).



10. korak: Lagano lupnite po vrećici/vrećicama kako biste pažljivo istresli sve granule u čašu za lijek.

- Pripazite da sve granule padnu u čašu za lijek.
- Uvjerite se da je(su) vrećica(e) prazna(e).
- Ako ste prosuli granule, obratite se svom liječniku.

Primjena kroz sondu za hranjenje



11. korak: Koristite sat ili mjerač vremena i pričekajte 10 minuta.

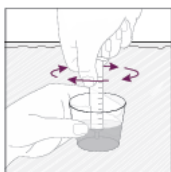
- Nemojte tresti ni vrtjeti čašu za lijek

Važno: Dok čekate, držite čašu za lijek na sigurnom mjestu izvan dohvata djece.



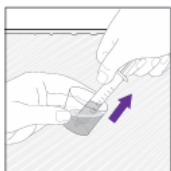
- PREVYMIS se neće otopiti, ali će se granule razdvojiti ili raspasti.
- Nakon 10 minuta mješavina će biti spremna za primjenu.
- Čim mješavina bude spremna, slijedite 12. do 19. korak da biste primijenili lijek.

Primjena kroz sondu za hranjenje



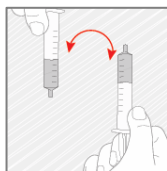
12. korak: Nježno promiješajte mješavinu vrhom štrcaljke.

- Nemojte tresti ni vrtjeti čašu za lijek.



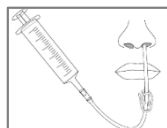
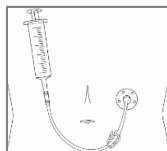
13. korak: Nagnite čašu za lijek i povucite klip štrcaljke prema gore kako biste uvukli svu mješavinu iz čaše za lijek.

Primjena kroz sondu za hranjenje

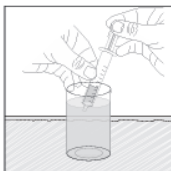


14. korak: Primijenite mješavinu lijeka PREVYMIS.

- Nježno preokrenite štrcaljku kako se lijek ne bi nataložio.
 - **Nemojte** tresti štrcaljku jer bi tako mogli nastati mjehurići.
- Pričvrstite štrcaljku na sondu za hranjenje.
- Polako pritisnite klip kako biste mješavinu potisnuli kroz sondu za hranjenje.

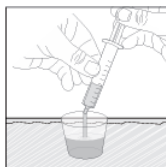


Primjena kroz sondu za hranjenje



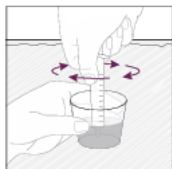
15. korak: Za ispiranje koristite istu štrcaljku i povucite klip štrcaljke kako biste uvukli tekućinu iz iste čaše.

- Liječnik će Vam reći koliko Vam je tekućine potrebno.



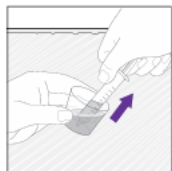
16. korak: Polako pritisnite klip kako biste tekućinu iz štrcaljke dodali u istu čašu za lijek.

Primjena kroz sondu za hranjenje



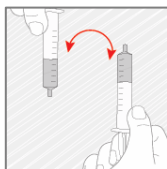
17. korak: Nježno promiješajte mješavinu vrhom štrcaljke.

- Nemojte tresti ni vrtjeti čašu za lijek.



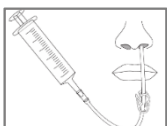
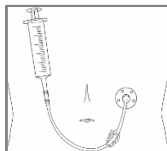
18. korak: Nagnite čašu za lijek i povucite klip štrcaljke prema gore kako biste uvukli svu mješavinu iz čaše za lijek.

Primjena kroz sondu za hranjenje



19. korak: Primijenite mješavinu za ispiranje.

- Nježno preokrenite štrcaljku kako se lijek ne bi nataložio.
 - **Nemojte** tresti štrcaljku jer bi tako mogli nastati mjehurići.
- Pričvrstite štrcaljku na sondu za hranjenje.
- Polako pritisnite klip kako biste mješavinu potisnuli kroz sondu za hranjenje.

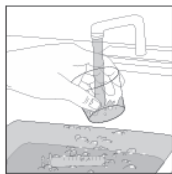


Ako nije primijenjena sva mješavina s lijekom PREVYMIS, obratite se svom liječniku.

Primjena kroz sondu za hranjenje

20. korak: Odmah isperite sondu za hranjenje vodom.

- Pitajte svog liječnika koliko je vode potrebno.



21. korak: Pospremite

- Bacite praznu(e) vrećicu(e) u otpad.
- Ručno operite štrcaljku i čašu za lijek toplom vodom i sredstvom za pranje posuđa.
 - **Nemojte** prati štrcaljku i čašu za lijek u perilici posuđa.
 - **Nemojte** iskuhavati štrcaljku i čašu za lijek.
- Sve vratite na čisto i suho mjesto.

Za dodatne informacije pogledajte dijelove „Kako čuvati vrećice lijeka PREVYMIS“ i „Saznajte više o lijeku PREVYMIS“.

Kako čuvati vrećice lijeka PREVYMIS

- PREVYMIS ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Čuvajte ovaj i sve druge lijekove izvan dohvata djece.

Saznajte više o lijeku PREVYMIS

Za više informacija o primjeni lijeka PREVYMIS obratite se liječniku ili ljekarniku i pročitajte uputu o lijeku PREVYMIS.